MONOGRAPHIE DE PRODUIT

# Pr**AVAMYS®**

furoate de fluticasone en vaporisateur nasal

27,5 µg/vaporisation dosée

Corticostéroïde pour administration intranasale

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
31 août 2015

www.gsk.ca

Numéro de contrôle : 184935

© 2015 *GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.*
*AVAMYS est une marque déposée de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.*

## Table des matières

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3**
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES.....8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....15
SURDOSAGE.....16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....20

**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....21**
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....21
ESSAIS CLINIQUES.....22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....41
TOXICOLOGIE.....43
RÉFÉRENCE.....45

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....46**

**AVAMYS®**

furoate de fluticasone en vaporisateur nasal

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|---|---|---|
| Intranasale | Vaporisateur nasal 27,5 µg | Chlorure de benzalkonium à 0,015 % p/p, dextrose anhydre, édétate disodique, cellulose et carboxyméthylcellulose sodique sous forme microcristalline, polysorbate 80 et eau purifiée |

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AVAMYS® (furoate de fluticasone en vaporisateur nasal) est indiqué pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière ainsi que de la rhinite allergique apériodique chez les patients de 2 ans et plus.

### CONTRE-INDICATIONS

- AVAMYS® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Oreilles/nez/gorge

Épistaxis et ulcères du nez : Pendant les essais cliniques ayant duré de 2 à 52 semaines, l'épistaxis et les ulcères du nez ont été observés plus fréquemment et certains épisodes d'épistaxis ont été plus sévères chez les patients traités par AVAMYS® que chez les sujets recevant un placebo. Durant les études d'une durée d'au plus 12 semaines réalisées chez des enfants, l'épistaxis est survenue à une fréquence similaire dans les groupes sous traitement actif et les groupes sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Infection à *Candida albicans* : On a noté des signes d'infection localisée du nez par *Candida albicans* à l'examen nasal chez 7 des 2 745 sujets traités par AVAMYS® pendant les essais cliniques; cette infection a été signalée comme une manifestation indésirable chez 3 patients. En cas d'infection nasale par *Candida albicans*, il pourrait être nécessaire d'administrer un traitement local approprié et de cesser l'utilisation d'AVAMYS®. Par conséquent, les patients traités par AVAMYS® durant plusieurs mois voire plus longtemps doivent être examinés à intervalles réguliers pour rechercher des signes d'infection à *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale.

Trouble de la cicatrisation des plaies : Il convient d'examiner périodiquement les patients à la recherche de signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale. On ne doit pas utiliser ce médicament chez des patients ayant souffert récemment d'ulcères du nez ou subi une chirurgie du nez ou un traumatisme nasal parce que les corticostéroïdes inhibent la cicatrisation des plaies.

Perforation de la cloison nasale : Des cas de perforation de la cloison nasale ont été signalés chez des patients après la commercialisation du produit suite à l'application intranasale d'AVAMYS® (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### Endocrinien/métabolisme

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne : Lorsque les corticostéroïdes pour la voie intranasale sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées ou employés chez des sujets sensibles aux doses recommandées, il existe un risque d'effets généraux comme l'hypercorticisme (syndrome de Cushing, aspect cushingoïde) et l'inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes pour la voie nasale qu'avec les corticostéroïdes oraux.

Chez les patients qui ont déjà été traités par des corticostéroïdes à action générale pendant de longues périodes ou à l'aide de fortes doses, le passage à un corticostéroïde topique peut s'accompagner de symptômes de sevrage comme la douleur articulaire ou musculaire, ou les deux, la lassitude et la dépression; dans les cas sévères, une insuffisance surrénalienne pourrait survenir et commander la reprise temporaire de la corticothérapie à action générale. Les patients traités précédemment par des corticostéroïdes à action

générale durant de longues périodes et passant à des corticostéroïdes topiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de déceler une insuffisance surrénalienne aiguë en réponse au stress. Chez les patients atteints d'asthme ou d'autres troubles cliniques nécessitant la prise à long terme de corticostéroïdes à action générale, une diminution rapide de la dose de corticostéroïdes à action générale peut entraîner une exacerbation sévère de leurs symptômes.

Effets sur la croissance : Dans une étude clinique d'une durée de un an qui visait à évaluer la croissance chez des enfants prépubères souffrant de rhinite allergique et qui ont reçu AVAMYS® à raison de 110 µg une fois par jour, on a noté une différence moyenne de -0,27 cm/année [IC à 95 % : de -0,48 à -0,06] au chapitre de la vitesse de croissance entre les patients du groupe AVAMYS® et ceux du groupe placebo. Cette différence a été observée après une année d'exposition au médicament, mais elle ne traduit pas nécessairement les effets d'un usage intermittent de courte durée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La pertinence clinique à long terme de ce changement de la vitesse de croissance est inconnue. Une variation de la vitesse de croissance moyenne a été signalée dans des études cliniques contrôlées portant sur d'autres corticostéroïdes pour la voie nasale. Les enfants doivent prendre la dose la plus faible permettant d'obtenir une maîtrise adéquate des symptômes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les médecins doivent surveiller étroitement la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration; ils doivent aussi évaluer les bienfaits de la corticothérapie en regard du risque d'arrêt de la croissance.

**Hépatique/biliaire/pancréatique**

Le furoate de fluticasone est soumis à un métabolisme de premier passage important dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4; il se pourrait donc que la pharmacocinétique d'AVAMYS® soit altérée chez les patients accusant une maladie du foie modérée ou sévère (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

À la lumière des données portant sur un autre glucocorticoïde métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4, l'administration concomitante avec le ritonavir n'est pas recommandée à cause du risque d'effets généraux secondaires à l'exposition accrue au furoate de fluticasone. Toutefois, aucune étude permettant de confirmer les effets de l'administration conjointe du ritonavir et d'AVAMYS® n'a été menée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Immunitaire**

Comme c'est le cas pour tous les médicaments renfermant un corticostéroïde, AVAMYS® doit être administré avec prudence et seulement en cas de nécessité chez les patients présentant une infection tuberculeuse évolutive ou quiescente touchant les voies respiratoires ou en cas d'infections chroniques ou non traitées telles les infections générales de nature fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, ou encore d'herpès oculaire.

Les corticostéroïdes pourraient masquer certains signes d'infection; de nouvelles infections pourraient aussi survenir. On a observé une réduction de la résistance aux infections locales pendant la corticothérapie; dans cette éventualité, il peut s'avérer nécessaire d'instaurer le traitement pertinent ou de cesser l'administration d'AVAMYS®.

Les patients traités par des immunosuppresseurs sont plus vulnérables aux infections que les sujets en santé. La varicelle ou la rougeole, par exemple, peuvent être plus graves, voire fatales, chez des enfants ou des adultes non immunisés traités par des corticostéroïdes. Ces enfants et adultes qui n'ont pas eu ces maladies doivent prendre les mesures nécessaires pour éviter d'y être exposés. On ne sait pas dans quelle mesure la dose, la voie et la durée d'administration des corticostéroïdes influent sur le risque d'infection disséminée. De même, on ignore la contribution de l'affection sous-jacente et/ou d'un traitement antérieur par un corticostéroïde au risque. En cas d'exposition à la varicelle, une prophylaxie par des immunoglobulines contre le virus varicelle-zona (IGVVZ) pourrait être indiquée. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange d'immunoglobulines par voie intramusculaire pourrait être indiquée, s'il y a lieu. En cas de varicelle, on peut envisager un traitement par des antiviraux.

**Ophtalmologique**

Le traitement par des corticostéroïdes administrés par voie intranasale et par inhalation peut entraîner l'apparition d'un glaucome et/ou de cataractes. Il convient donc de surveiller attentivement les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents de pression intraoculaire élevée (PIO), de glaucome et/ou de cataractes (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

**Autres effets généraux**

Des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée (p. ex. œdème de Quincke, éruption cutanée, urticaire et anaphylaxie) peuvent survenir, bien que rarement, par suite du traitement par AVAMYS®.

**Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées menées chez les femmes enceintes. AVAMYS® ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le furoate de fluticasone est excrété dans le lait maternel humain. On sait cependant que d'autres corticostéroïdes ont été détectés dans le lait de la mère. Comme il n'existe pas de données issues d'études contrôlées sur l'emploi d'AVAMYS® chez les femmes qui allaitent, on doit faire preuve de prudence et n'utiliser ce médicament qu'après avoir soupesé les bienfaits possibles du médicament pour la mère au regard des risques pour le nourrisson.

**Pédiatrie (< 2 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'AVAMYS® chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées.

**Pédiatrie (2-17 ans) :** Pendant les essais cliniques, un total de 344 sujets âgés de 12 à 17 ans ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement; 198 de ces sujets ont été traités par AVAMYS®. La proportion de sujets de 12 à 17 ans ayant signalé des effets indésirables au cours de ces essais a été, en général, plus faible que dans la population adulte (18 à < 65 ans). En outre, d'autres essais cliniques ont été réalisés auprès de 1 224 patients âgés de 2 à 11 ans traités par AVAMYS® à la dose de 110 µg ou de 55 µg. En général, la fréquence des effets indésirables signalés par les sujets de ce groupe d'âge traités par AVAMYS® était à peu près la même que celle qu'on a notée chez les patients recevant un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

**Gériatrie (≥ 65 ans)** : Les essais cliniques sur AVAMYS® ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si ces patients répondent différemment, comparativement à des sujets plus jeunes. Les autres résultats d'essais cliniques n'ont pas révélé de différences entre les sujets âgés et jeunes sur le plan de la réponse au traitement. En général, il convient d'être prudent lorsqu'on choisit la dose pour le traitement d'un patient âgé, vu la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladie ou de pharmacothérapie concomitante dans cette population.

**Atteinte hépatique :** L'exposition générale au furoate de fluticasone administré par inhalation peut jusqu'à tripler chez les sujets atteints d'une forme légère, modérée ou sévère de dysfonctionnement hépatique comparativement aux sujets sains. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Surveillance et épreuves de laboratoire**

On doit surveiller la survenue des effets propres aux corticostéroïdes chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, puisque l'exposition générale au furoate de fluticasone pourrait être plus marquée chez ces patients.

Les médecins doivent surveiller la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

L'emploi de corticostéroïdes à action générale ou à action locale peut causer les effets indésirables suivants :

- Épistaxis, ulcères, infection à *Candida albicans*, troubles de la cicatrisation des plaies et perforation de la cloison nasale [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

- Cataractes et glaucome [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

- Inhibition du système immunitaire [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

- Inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), y compris un ralentissement de la croissance [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme].

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

> *Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés au médicament et pour l'estimation des taux.*

Chez les adultes, les adolescents et les enfants, les effets indésirables reliés à AVAMYS® ont été, en général, semblables aux effets indésirables observés avec d'autres corticostéroïdes pour la voie intranasale; ces effets se manifestaient principalement par l'irritation de la muqueuse du nez. La fréquence globale des effets indésirables a été environ la même dans les groupes AVAMYS® et dans les groupes placebo. Moins de 3 % des participants aux essais cliniques ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables.

**Adultes et adolescents (12 ans et plus)**

Les données décrites ci-dessous reflètent les résultats de l'exposition à AVAMYS® chez 1 079 patients adultes et adolescents (661 sujets féminins et 418 sujets masculins, âgés de 12 ans et plus) souffrant de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique apériodique et ayant participé à 8 essais cliniques comparatifs. Les patients ont reçu AVAMYS® à raison de 110 µg une fois par jour, pendant 2 à 6 semaines. Le taux d'abandon chez les patients traités par AVAMYS® au cours de ces essais cliniques a été semblable ou moins élevé, par rapport au taux observé dans les groupes placebo.

Le tableau 1 énumère les effets indésirables courants (≥ 1 %) survenus chez les patients traités par AVAMYS®, en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo. Il présente le nombre absolu d'effets indésirables signalés, qu'un lien de causalité avec le médicament ait été établi ou non.

**Tableau 1 Résumé des effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % pendant le traitement (population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter – essais FFR20001/FFR20002/FFR30002/FFR30003/FFR103184/FFR104861/FFR106080/FFU111439)**

| | **Nombre de sujets (%)** | |
|---|---|---|
| **Effet indésirable** | **Placebo** ***n* = 1 079** | **FF 110 µg 1 f.p.j.** ***n* = 1 077** |
| Effet indésirable, quel qu'il soit | 327 (30) | 369 (34) |
| Céphalée | 88 (8) | 99 (9) |
| Épistaxis | 51 (5) | 82 (8) |
| Douleur pharyngolaryngée | 15 (1) | 31 (3) |
| Ulcération de la cloison nasale | 3 (< 1) | 13 (1) |
| Rhinopharyngite | 20 (2) | 26 (2) |
| Dorsalgie | 10 (< 1) | 12 (1) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 14 (1) | 11 (1) |
| Nausées | 4 (< 1) | 11 (1) |

Pendant un essai clinique contrôlé, 605 patients (307 sujets féminins et 298 sujets masculins de 12 ans et plus) ont reçu AVAMYS® à raison de 110 µg une fois par jour pendant 12 mois. Le type et le taux des effets indésirables ont été semblables dans les divers groupes de traitement. Cependant, l'épistaxis a été plus fréquente dans le groupe traité par AVAMYS® (123/605, 20 %) que dans le groupe placebo (17/201, 8 %). Les épisodes d'épistaxis ont été d'intensité légère chez la plupart des patients (83/123 dans le groupe AVAMYS® et 17/17 dans le groupe placebo). Ils ont été d'intensité modérée chez 39 sujets et ils ont été sévères chez 1 patient recevant AVAMYS®. Cet essai clinique de plus longue durée portait sur l'utilisation chronique du médicament dans une population de

patients souffrant de rhinite allergique apériodique; les résultats de cette étude pourraient donc ne pas refléter les taux d'effets indésirables survenant lors d'un traitement intermittent de courte durée.

Les auteurs de cet essai clinique n'ont pas fait état d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes.

**Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Le tableau 2 énumère les effets indésirables peu courants (< 1 %) survenus chez les patients traités par AVAMYS®, en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo. Tous les effets indésirables y sont recensés. Le tableau présente le nombre absolu d'effets indésirables signalés, qu'un lien de causalité avec le médicament ait été établi ou non.

**Tableau 2 Résumé des effets indésirables peu courants survenus à une fréquence < 1 % pendant le traitement (population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter – essais FFR20001/FFR20002/FFR30002/FFR30003/FFR103184/FFR104861/ FFR106080/FFU111439)**

| **Appareil de l'organisme** | **Effets indésirables peu courants** | **Nombre de sujets (%)** | |
|---|---|---|---|
| | | **Placebo** ***n*** **= 1 079** | **FF 110 µg 1 f.p.j.** ***n*** **= 1 077** |
| Système nerveux | étourdissements | 7 (< 1 %) | 9 (< 1 %) |
| | migraine | 7 (< 1 %) | 4 (< 1 %) |
| | tremblements | 0 | 2 (< 1 %) |
| | hyperactivité psychomotrice | 0 | 1 (< 1 %) |
| Respiratoire, thoracique et médiastinal | toux | 11 (1 %) | 10 (< 1 %) |
| | sécheresse de la gorge | 2 (< 1 %) | 7 (< 1 %) |
| | rhinalgie | 1 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | gêne nasale (y compris sensation de brûlure, irritation et douleur) | 7 (< 1 %) | 5 (< 1 %) |
| | sécheresse nasale | 4 (< 1 %) | 5 (< 1 %) |
| | dysphonie | 1 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
| | dyspnée | 2 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
| | congestion des sinus | 0 | 1 (< 1 %) |
| | irritation de la gorge | 0 | 2 (< 1 %) |
| Infection | herpès simplex | 5 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
| | candidose vaginale | 0 | 1 (< 1 %) |
| Métabolique | élévation de l'aspartate aminotransférase | 2 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
| | élévation de l'alanine aminotransférase | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | élévation de la tension artérielle | 2 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |

| Appareil de l'organisme | Effets indésirables peu courants | Nombre de sujets (%) | |
|---|---|---|---|
| | | **Placebo** ***n*** **= 1 079** | **FF 110 µg 1 f.p.j.** ***n*** **= 1 077** |
| | élévation de la glycémie | 4 (< 1 %) | 3 (< 1 %) |
| Cardiovasculaire | palpitations<br>bloc auriculoventriculaire du second degré | 0<br>0 | 2 (< 1 %)<br>1 (< 1 %) |

## Pédiatrie (2 à < 12 ans)

Les données portant sur les enfants sont tirées de 3 essais cliniques dont 795 sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique apériodique (352 filles et 443 garçons âgés de 2 à < 12 ans) ont été traités à l'aide d'AVAMYS® à raison de 55 µg ou de 110 µg 1 fois par jour durant 2 à 12 semaines.

Le tableau 3 énumère les effets indésirables courants (≥ 1 %) survenus chez les patients traités par AVAMYS®, en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo. Il présente le nombre absolu d'effets indésirables signalés, qu'un lien de causalité avec le médicament ait été établi ou non. Le profil d'effets indésirables chez les enfants a été similaire à celui qu'on a observé chez les adultes et les adolescents.

**Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 à 12 semaines regroupant des enfants de 2 à < 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique apériodique traités à l'aide d'AVAMYS® – essais FFR100010, FFR30008, FFR100012**

| | Nombre de sujets (%) | | |
|---|---|---|---|
| **Effet indésirable** | **Placebo (*n* = 429)** | **FF 55 µg 1 f.p.j. (*n* = 369)** | **FF 110 µg 1 f.p.j. (*n* = 426)** |
| Effet indésirable, quel qu'il soit | 157 (37) | 158 (43) | 174 (41) |
| Céphalée | 30 (7) | 28 (8) | 32 (8) |
| Rhinopharyngite | 21 (5) | 20 (5) | 21 (5) |
| Épistaxis | 19 (4) | 17 (5) | 17 (4) |
| Pyrexie | 7 (2) | 17 (5) | 19 (4) |
| Douleur pharyngolaryngée | 14 (3) | 16 (4) | 12 (3) |
| Toux | 12 (3) | 12 (3) | 16 (4) |
| Bronchite | 11 (3) | 11 (3) | 8 (2) |

Dans une étude multicentrique d'un an menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo portant sur la croissance, on a évalué les effets d'AVAMYS® à 110 µg 1 f.p.j. sur la vitesse de croissance de 474 enfants prépubères (filles âgées de 5 à 7,5 ans et garçons de 5 à 8,5 ans), évaluée au moyen de la stadiométrie. La vitesse de croissance moyenne pendant la période de traitement de 52 semaines a été plus lente chez les patients du groupe AVAMYS® (5,19 cm/année) que chez ceux du groupe placebo (5,46 cm/année). La différence moyenne entre les traitements était de

-0,27 cm/année [IC à 95 % : de -0,48 à -0,06]. Cette observation a été faite après une année d'exposition au médicament, mais elle ne traduit pas nécessairement les effets d'un usage intermittent de courte durée. La pertinence clinique à long terme de ce changement est inconnue. Une variation de la vitesse de croissance moyenne a été signalée dans des études cliniques contrôlées portant sur d'autres corticostéroïdes pour la voie nasale.

**Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

L'un des effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques a été l'ulcération nasale, qui est survenue à une fréquence moins élevée chez les enfants (2 à < 12 ans) que chez les adultes et les adolescents. L'ulcération nasale liée au médicament a été signalée chez 1 patient recevant le placebo (< 1 %), 1 patient traité par AVAMYS® à 55 µg 1 fois par jour (< 1 %) et 4 patients traités par AVAMYS® à 110 µg 1 fois par jour (< 1 %). Un autre effet indésirable peu courant a été une hausse de la pression intraoculaire. La hausse de la pression intraoculaire liée au médicament a été observée chez 1 patient recevant le placebo (< 1 %), 2 patients traités par AVAMYS® à 55 µg 1 fois par jour (< 1 %) et 1 patient traité par AVAMYS® à 110 µg 1 fois par jour (< 1 %). Un patient du groupe AVAMYS® à 55 µg a présenté à la 12e semaine des cataractes dans les deux yeux qui n'étaient pas présentes au début de l'étude et que les chercheurs ont considérées comme étant liées au médicament (voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Innocuité ophtalmologique).

**Innocuité ophtalmologique**

Dans une étude de 2 ans à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo visant à évaluer l'innocuité ophtalmologique d'AVAMYS® administré à raison de 110 µg 1 f.p.j., des adultes et des adolescents souffrant de rhinite allergique apériodique ont reçu soit AVAMYS® (*n* = 367) soit un placebo (*n* = 181). Le critère d'évaluation principal, à savoir le temps écoulé jusqu'à l'accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure (≥ 0,3 par rapport aux valeurs de départ selon le Système de classification de l'opacification du cristallin, version III, grade P), et le temps écoulé jusqu'à l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) (≥ 7 mm Hg par rapport aux valeurs initiales), n'a pas été significatif sur le plan statistique entre les deux groupes. L'accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure a été plus fréquent chez les sujets du groupe AVAMYS® (4 %, *n* = 14) que chez ceux du groupe placebo (2 %, *n* = 4) et de nature passagère chez 10 sujets traités par AVAMYS® et 2 sujets traités par le placebo. Les hausses de la PIO ont été plus fréquentes chez les sujets ayant reçu AVAMYS® (2 %, *n* = 7) plutôt que le placebo (< 1 %, *n* = 1). Ces événements ont été de nature passagère chez 6 sujets du groupe AVAMYS® et 1 du groupe placebo. À la 52e et à la 104e semaine, 95 % des sujets des deux groupes présentaient des valeurs pour l'opacité sous-capsulaire postérieure se situant à ±0,1 des valeurs initiales pour chaque œil et, à la 104e semaine, ≤ 1 % des sujets des deux groupes présentaient un accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure ≥ 0,3 par rapport aux valeurs de départ. À la 52e et à la 104e semaine, > 95 % des participants avaient une PIO qui se situait à ±5 mm Hg de la valeur de départ. L'accroissement de l'opacité sous-capsulaire postérieure ou la hausse de

la PIO ne s'accompagnaient pas des effets indésirables que sont les cataractes ou le glaucome.

On a aussi évalué la fréquence de formation d'un glaucome ou de cataractes au cours d'une étude contrôlée de 12 semaines menée chez 558 enfants âgés de 2 à 11 ans souffrant de rhinite allergique apériodique. Les patients ont été répartis au hasard dans 3 groupes devant recevoir, 1 fois par jour durant 12 semaines, le furoate de fluticasone à raison de 110 µg (*n* = 185), le furoate de fluticasone à raison de 55 µg (*n* = 185) ou un placebo (*n* = 188). Des examens ophtalmologiques ont été effectués au début de l'étude et à la semaine 12. La PIO est demeurée en deçà du seuil établi par le commanditaire (< 21 mm Hg) chez ≥ 98 % des sujets. Deux patients (1 dans le groupe furoate de fluticasone à 55 µg [< 1 %] et 1 dans le groupe furoate de fluticasone à 110 µg [< 1 %]) ont affiché une PIO initiale ≥ 21 mm Hg. Toutefois, ces valeurs ont diminué en deçà de 21 mm Hg à la semaine 12. Quatre cas de hausse de la PIO ont été jugés comme étant liés au médicament (voir Pédiatrie, Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques). Toutefois, les valeurs du rapport cupule:papille sont demeurées en deçà du seuil établi par le commanditaire (≥ 66 %) à tous les temps de mesure et aucun cas de cataractes n'a été signalé chez les patients du groupe furoate de fluticasone à 110 µg.

Dans cette même étude pédiatrique, 4 patients du groupe furoate de fluticasone à 55 µg (2 %) ont signalé une cataracte dans au moins un œil, comparativement à 2 sujets du groupe placebo (1 %). De ce nombre, les trois cas suivants de cataractes ont été considérés comme étant liés au médicament : un patient du groupe furoate de fluticasone à 55 µg a présenté à la 12$^{e}$ semaine des cataractes dans les deux yeux qui n'avaient pas été décelées au début de l'étude; dans le groupe placebo, deux patients ont également manifesté des cataractes dans les deux yeux au terme de l'étude, lesquelles n'avaient pas été décelées au départ. On n'a noté aucun cas de glaucome au cours de l'étude.

**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation d'AVAMYS®.

Les cas de céphalées ont été fréquents.

Peu fréquemment, on a signalé les effets suivants : rhinalgie, gêne nasale (incluant sensation de brûlure, irritation et douleur) et sécheresse nasale.

On a fait état de rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, la dyspnée, l'éruption cutanée et l'urticaire.

Les cas de perforation de la cloison nasale ont été très rares.

Ces réactions ont été signalées volontairement pour une population dont on ignore la taille, il n'est donc pas toujours possible d'estimer avec exactitude la fréquence des ces réactions ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le furoate de fluticasone est éliminé de l'organisme lors du métabolisme de premier passage important dans le foie par le biais de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome $P_{450}$. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre le furoate de fluticasone pour la voie intranasale et le kétoconazole, inhibiteur du CYP3A4, administré à raison de 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, 6 des 20 sujets recevant le furoate de fluticasone et le kétoconazole ont présenté des concentrations mesurables, mais faibles, de furoate de fluticasone, comparativement à 1 des 20 sujets recevant le furoate de fluticasone et le placebo. D'après les résultats de cette étude et la faible exposition générale, on a observé une réduction de 5 % des concentrations de cortisol sérique sur 24 heures chez les sujets recevant le kétoconazole, par rapport au placebo. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec circonspection, car les sujets ont reçu 200 mg de kétoconazole par jour, au lieu de 400 mg, soit la dose maximale recommandée. Par conséquent, il convient d'être prudent si l'on administre AVAMYS® en association avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

D'après les données portant sur un autre glucocorticoïde, le propionate de fluticasone, également métabolisé par le CYP3A4, il n'est pas recommandé d'administrer conjointement AVAMYS® et le ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A4, à cause du risque d'effets indésirables généraux secondaires à l'exposition accrue au furoate de fluticasone. Une forte exposition aux corticostéroïdes accroît le risque d'effets indésirables généraux, la suppression du cortisol, par exemple.

Les observations sur l'induction et l'inhibition des enzymes donnent à penser qu'il est peu probable que le furoate de fluticasone administré par la voie intranasale à des doses thérapeutiques modifie de façon importante le métabolisme régi par le cytochrome $P_{450}$ d'autres agents.

Le dépassement de la posologie recommandée ou l'administration d'AVAMYS® en concomitance avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peut donner lieu à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne). Si de telles manifestations se produisent, on doit diminuer lentement l'administration d'AVAMYS® en suivant les méthodes acceptées pour cesser un traitement par les corticostéroïdes à action générale.

**Interactions médicament-médicament**

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

| Nom propre | Réf. | Effet | Commentaire |
|---|---|---|---|
| Ritonavir | C | Effets généraux, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne | On doit éviter d'administrer concurremment le furoate de fluticasone et le ritonavir (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu). |
| Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome $P_{450}$ | EC | Risque d'exposition générale accrue au furoate de fluticasone | La prudence est recommandée si l'on envisage l'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome $P_{450}$ (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu). |

C – Effet de classe
EC – Essai clinique

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Considérations posologiques**

Pour obtenir tous les bienfaits thérapeutiques, il est recommandé d'utiliser régulièrement le médicament, selon un horaire établi. On a observé le début d'action aussi tôt que 8 heures après l'administration de la première dose dans les cas de rhinite allergique saisonnière et aussi tôt que 24 heures après dans les cas de rhinite allergique apériodique. Cependant, il faut parfois plusieurs jours de traitement pour observer l'effet maximal. On doit expliquer au patient que le médicament ne produira pas un effet immédiat. De même, à l'arrêt du traitement par un corticostéroïde, plusieurs jours peuvent s'écouler avant que les symptômes réapparaissent.

**Posologie recommandée et modification posologique**

**Adultes et adolescents de 12 ans et plus**

La posologie recommandée est de deux vaporisations (27,5 µg de furoate de fluticasone par vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 110 µg).

**Enfants (2 à < 12 ans)**

La posologie de départ recommandée est de une vaporisation (27,5 µg de furoate de fluticasone par vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 55 µg). Les patients chez qui cette posologie ne procure pas un soulagement adéquat des symptômes peuvent passer à deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 110 µg). Une fois les symptômes maîtrisés, on recommande de réduire la posologie à une seule vaporisation dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale, 55 µg).

**Atteinte hépatique**
Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients accusant un dysfonctionnement hépatique. L'exposition générale au furoate de fluticasone (ASC) peut être multipliée par un facteur allant jusqu'à 3 après l'administration de doses répétées par inhalation à des sujets atteints d'une forme légère, modérée ou sévère de dysfonctionnement hépatique. L'administration d'AVAMYS® aux patients atteints d'insuffisance hépatique commande la prudence parce qu'ils risquent davantage d'éprouver des effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes. Il convient donc de surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Oubli d'une dose**

En cas d'oubli d'une seule dose, expliquez au patient qu'il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Ne recommandez pas au patient de prendre une dose additionnelle.

**Administration**
AVAMYS® doit être administré uniquement par voie intranasale. Il convient d'amorcer le vaporisateur nasal en l'actionnant 6 fois avant la première utilisation ou s'il n'a pas été utilisé depuis 30 jours ou si le capuchon n'a pas été replacé depuis plus de 5 jours. AVAMYS® peut être administré à n'importe quel moment de la journée. Le mode d'emploi illustré figure dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.

## SURDOSAGE

Le surdosage chronique peut causer l'apparition des signes ou des symptômes d'hypercorticisme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme). Il n'existe pas de données sur les effets du surdosage aigu ou chronique d'AVAMYS®. En raison de la faible biodisponibilité générale du médicament et de l'absence d'effets généraux aigus reliés au médicament au cours des essais cliniques (à des doses pouvant atteindre 440 µg par jour pendant 2 semaines [4 fois la dose quotidienne recommandée maximale]), il est peu probable que le surdosage nécessite d'autres interventions que l'observation.

L'administration par voie intranasale d'AVAMYS® à des doses pouvant atteindre 2 640 µg par jour (24 fois la dose recommandée chez l'adulte) à des volontaires en santé pendant 3 jours a été bien tolérée. Chez la souris et le rat, la dose létale médiane orale a été > 2 000 mg/kg, comparativement à la dose clinique recommandée maximale de 2,2 µg/kg pour un poids corporel de 50 kg.

Le surdosage aigu du médicament pour la voie intranasale est improbable puisqu'un flacon d'AVAMYS® contient environ 3 mg de furoate de fluticasone; de plus, la biodisponibilité

du furoate de fluticasone est de 0,50 % à la dose de 2,6 mg par jour par voie intranasale et de 1,26 % pour une seule dose de 2 mg par jour administrée en solution orale.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse doté d'une puissante action anti-inflammatoire. On ne connaît pas le mécanisme exact par lequel le furoate de fluticasone atténue les symptômes de la rhinite. Les recherches ont montré que les corticostéroïdes exercent un éventail d'actions sur de nombreux types de cellules (p. ex., mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs de l'inflammation (p. ex., histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et cytokines). Ces effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes contribueraient à leur efficacité dans le traitement de la rhinite.

Des études à l'aide de modèles *in vitro* et *in vivo* ont démontré des effets particuliers du furoate de fluticasone : activation de l'élément de réponse aux glucocorticoïdes et inhibition des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le NFκB, puissant effet protecteur des cellules respiratoires contre l'atteinte physico-chimique et inhibition de l'éosinophilie pulmonaire induite par les antigènes chez des rats sensibles. Les études sur la liaison avec le récepteur des glucocorticoïdes humain ont montré que le furoate de fluticasone se lie avec une affinité beaucoup plus grande que le propionate de fluticasone et d'autres corticostéroïdes pour la voie intranasale. Des études *in vitro* montrent aussi que le furoate de fluticasone a une affinité de liaison pour le récepteur des glucocorticoïdes humain qui est environ 29,9 fois plus grande que celle de la dexaméthasone et 1,7 fois plus grande que celle du propionate de fluticasone. D'autres données montrent aussi que le furoate de fluticasone se lie de façon plus sélective aux récepteurs dans les tissus des voies respiratoires que les autres corticostéroïdes. L'importance clinique de ces observations reste inconnue.

À l'instar des autres corticostéroïdes, AVAMYS® n'exerce pas un effet immédiat sur les symptômes de la rhinite. On a observé le début d'action aussi tôt que 8 heures après l'administration de la première dose du médicament dans les cas de rhinite allergique saisonnière et aussi tôt que 24 heures après dans les cas de rhinite allergique apériodique. Il faut parfois plusieurs jours de traitement pour observer un effet maximal. On doit expliquer au patient l'absence d'un effet immédiat du médicament. De même, à l'arrêt des corticostéroïdes, plusieurs jours peuvent s'écouler avant la réapparition des symptômes.

## Pharmacodynamie

### Fonction surrénalienne

Les chercheurs ont examiné les effets d'AVAMYS® sur la fonction surrénalienne dans le cadre de deux essais cliniques comparatifs, par des visites à domicile effectuées au début et à la fin du traitement. Le premier était un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles, mené chez des adultes et des adolescents de 12 ans et plus qui souffraient de rhinite allergique apériodique. Les sujets ont été traités une fois par jour par AVAMYS® à 110 µg (*n* = 48), par la prednisone à 10 mg (*n* = 13) ou par le placebo (*n* = 51) pendant 6 semaines. La concentration moyenne pondérée de cortisol sérique sur 24 heures a été semblable après le traitement par AVAMYS®, par rapport au placebo (rapport AVAMYS®:placebo, 0,98 [IC à 95 % 0,89-1,07]). À l'opposé, le traitement par la prednisone a réduit la concentration moyenne pondérée de cortisol sérique sur 24 heures (rapport prednisone:placebo, 0,49 [IC à 95 % 0,43-0,57]). Le plan du second essai était semblable, mais il ne comprenait pas de comparaison avec la prednisone; cet essai a été réalisé chez des enfants de 2 à 11 ans souffrant de rhinite allergique apériodique. Ces patients ont été traités une fois par jour par AVAMYS® à 110 µg (*n* = 57) ou par le placebo (*n* = 55) pendant 6 semaines. La concentration moyenne pondérée du cortisol sérique sur 24 heures a été semblable dans les deux groupes de traitement (rapport AVAMYS®:placebo, 0,97 [IC à 95 % 0,88-1,07]). Au cours de ces deux essais, on a mesuré l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures lors des visites à domicile. On n'a pas observé de différences entre les groupes AVAMYS® et placebo sur le plan de l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures.

De même, on n'a pas constaté de réduction de l'excrétion de cortisol libre urinaire sur 24 heures au cours de deux essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients évalués en clinique externe; ces études comprenaient un essai de 12 semaines mené auprès de patients âgés de 2 à 11 ans et un essai de un an réalisé auprès de patients de 12 ans et plus.

## Pharmacocinétique

**Absorption :** L'activité d'AVAMYS® est attribuable à la molécule mère, le furoate de fluticasone. Après l'administration intranasale du furoate de fluticasone, la plus grande partie de la dose est avalée, absorbée de façon incomplète et soumise à un métabolisme de premier passage important dans le foie et l'intestin, ce qui se traduit par une exposition générale au médicament négligeable. Après l'administration de la plus forte dose intranasale recommandée, soit 110 µg une fois par jour pendant une période atteignant 12 mois chez des adultes, les concentrations plasmatiques du furoate de fluticasone n'ont pu être mesurées, en général, malgré l'emploi d'une méthode de dosage sensible alliant la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) et le couplage SM/SM (spectrométrie de masse) ayant une limite de quantification de seulement 10 pg/mL.

La biodisponibilité absolue a été évaluée chez 16 hommes et femmes après l'administration de doses suprathérapeutiques de furoate de fluticasone (880 µg par voie intranasale, à intervalles de 8 heures, jusqu'à l'équivalent de 10 doses ou 2 640 µg/jour). Le taux moyen de biodisponibilité absolue a été de 0,50 % (IC à 90 %, 0,34 %-0,74 %).

**Distribution :** Le taux de liaison du furoate de fluticasone aux protéines plasmatiques est supérieur à 99 %. Le furoate de fluticasone est largement distribué, comme en témoigne le volume de distribution à l'état d'équilibre de 608 L, en moyenne.

**Métabolisme :** Les études *in vivo* n'ont pas révélé de signes de clivage de la molécule de furoate pour former la fluticasone. Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé (clairance plasmatique totale de 58,7 L/h) de la circulation générale, principalement par le métabolisme hépatique par le biais de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome $P_{450}$. La principale voie du métabolisme est l'hydrolyse du groupement S-fluorométhyl-carbothioate pour former un métabolite acide 17β-carboxylique.

**Excrétion :** Le médicament est éliminé principalement dans les fèces après l'administration orale et intraveineuse, ce qui donne à penser que le furoate de fluticasone ainsi que ses métabolites sont excrétés dans la bile. Après administration par voie intraveineuse, la demi-vie d'élimination a été de 15,1 heures, en moyenne. L'excrétat urinaire contenait environ 1 et 2 % de la dose administrée par voie orale et intraveineuse, respectivement.

**Populations particulières et états pathologiques**

**Atteinte hépatique :** Le dysfonctionnement hépatique pourrait nuire à l'élimination des corticostéroïdes. La pharmacocinétique du furoate de fluticasone suivant l'administration intranasale chez des sujets présentant une atteinte hépatique n'a pas été évaluée. On dispose cependant de données sur l'administration de furoate de fluticasone (sous forme de furoate de fluticasone ou de l'association furoate de fluticasone-vilantérol) par inhalation à des sujets accusant un dysfonctionnement hépatique, données qui s'appliquent également à l'administration intranasale. Une étude portant sur l'administration d'une dose unique de 400 µg de furoate de fluticasone en inhalation par la bouche chez des patients accusant un dysfonctionnement hépatique modéré (classe B de Child-Pugh) a montré que la concentration maximale ($C_{max}$) était accrue (42 %) ainsi que l'aire sous la courbe des concentrations $(ASC)_{(0-4)}$ (172 %), ce qui se traduisait par une réduction d'environ 20 % du cortisol sérique chez les patients souffrant d'un trouble hépatique, comparativement à des sujets sains. Au cours d'une autre étude, l'administration par inhalation d'une association médicamenteuse formée de furoate de fluticasone et de vilantérol a été évaluée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (n = 9), modérée (n = 9) ou sévère (n = 8), qui ont été stratifiés au moyen du système de classification de Child-Pugh. Les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré et un groupe témoin composé de sujets sains (n = 9) ont reçu une association de furoate de fluticasone et de vilantérol à 200 µg/25 µg, 1 fois par jour pendant 7 jours. Par mesure de précaution, les sujets présentant une atteinte hépatique sévère ont reçu une dose plus faible de cette association médicamenteuse, soit 100 µg de furoate de fluticasone et 12,5 µg de vilantérol, 1 fois par jour pendant 7 jours. Après l'administration de doses répétées, les chercheurs ont constaté que l'exposition générale au furoate de fluticasone était plus élevée (ASC jusqu'à 3 fois plus élevée) chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou sévère que chez les sujets sains. Chez les sujets présentant une atteinte

hépatique modérée, la cortisolémie moyenne (sur 24 heures) a été réduite de 34 % comparativement à celle qui a été mesurée chez les sujets sains.

**Insuffisance rénale :** Après l'administration intranasale à des sujets sains, on n'a pas décelé de furoate de fluticasone dans l'urine. Moins de 1 % des substances contenues dans la dose sont excrétées dans l'urine. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients ayant un trouble rénal.

**Test de provocation aux allergènes en milieu contrôlé :** Un essai clinique contrôlé par un placebo a été mené auprès de 382 sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière, dont 80 % étaient d'origine afro-américaine; l'étude avait pour but de vérifier le début d'action du furoate de fluticasone chez des sujets soumis à un test de provocation aux allergènes en milieu contrôlé (*Allergen Challenge Chamber* ou ACC). Les sujets ayant reçu un diagnostic définitif d'allergie à l'herbe à poux ont été exposés en milieu contrôlé à une concentration de pollen prédéterminée. Ils ont ensuite reçu une dose unique de 110 µg de solution aqueuse de furoate de fluticasone ou un placebo en vaporisateur nasal. On a ensuite mesuré le score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation immédiate (STSNi) à chaque heure, pendant 12 heures. Les résultats de cette étude de 12 heures n'ont pas montré de différence statistiquement significative par rapport au placebo. Par conséquent, à la lumière de ces données sur l'efficacité, il a été impossible de vérifier le début d'action du furoate de fluticasone.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposez le flacon en position verticale et muni de son capuchon à une température de 4 à 30 °C. Ne pas placer au réfrigérateur ni au congélateur.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AVAMYS®, à la concentration de 27,5 µg, est présenté dans un flacon de verre ambré logé dans un vaporisateur nasal, muni d'un embout nasal petit et court et d'un bouton déclencheur de jet sur le côté. Chaque flacon contient 4,5 g ou 10 g (poids de remplissage net) et libère 30 ou 120 vaporisations dosées, respectivement, après l'amorçage initial. Chaque vaporisation libère un fin brouillard qui contient 27,5 µg de furoate de fluticasone dans 50 mcL. On peut voir le contenu du flacon par la fenêtre. On doit jeter le vaporisateur nasal lorsque le nombre de vaporisations indiqué sur l'étiquette est atteint. Une fois ce nombre dépassé, la quantité de médicament libérée à chaque vaporisation peut varier, même si le flacon n'est pas vide.

AVAMYS® est une suspension aqueuse de furoate de fluticasone micronisé inodore, insipide, sans alcool, avec agent de conservation, pour administration topique sur la muqueuse nasale à l'aide d'un atomiseur-doseur (50 mcL). AVAMYS® contient également du chlorure de benzalkonium à 0,015 % p/p, du dextrose anhydre, de l'édétate disodique, de la cellulose et de la carboxyméthylcellulose sodique sous forme microcristalline, du polysorbate 80 et de l'eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

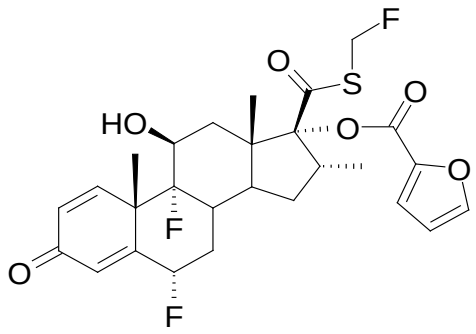
Nom propre : furoate de fluticasone

Nom chimique : (6α, 11β, 16α, 17α)-6,9-difluoro-17-{[(fluoro-méthyl)thio]carbonyl}-11-hydroxy-16-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène-17-yl 2-furoate

Formule moléculaire : $C_{27}H_{29}F_3O_6S$

Masse moléculaire : 538,6

Formule développée :




Propriétés physicochimiques : Le furoate de fluticasone est une poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau et ayant un pH de 6, environ.

## ESSAIS CLINIQUES

### Rhinite allergique saisonnière

### Adultes et adolescents (12 ans et plus)

### Organisation de l'essai et aspects démographiques

**Tableau 5 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi d'AVAMYS® chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière**

| Numéro de l'étude | Organisation de l'essai | Médicament à l'étude dans les groupes de traitement | Nombre de sujets | Durée du traitement | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR20001 | Phase II<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Contrôle par placebo<br>Groupes parallèles | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 55 µg 1 f.p.j.<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j.<br>AVAMYS® 220 µg 1 f.p.j.<br>AVAMYS® 440 µg 1 f.p.j. | 128<br>127<br>127<br>129<br>130 | 2 semaines[a] | 43/85<br>46/81<br>41/86<br>46/83<br>44/86 |
| FFR30003 | Phase III<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Contrôle par placebo<br>Groupes parallèles | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 150<br>152 | 2 semaines[a] | 51/99<br>60/92 |
| FFR103184 | Phase III<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Contrôle par placebo<br>Groupes parallèles | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 144<br>141 | 2 semaines[a] | 64/80<br>70/71 |
| FFR104861 | Phase III<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Contrôle par placebo<br>Groupes parallèles | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 148<br>151 | 2 semaines[a] | 64/84<br>55/96 |

[a] Essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 1 mois, incluant la sélection, le traitement actif et le suivi.

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS® chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de rhinite allergique saisonnière, ont été évaluées au cours de quatre essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu avec groupes parallèles et contrôle par placebo. Ces essais cliniques ont porté globalement sur un large éventail d'allergènes saisonniers (pollens d'arbres, de graminées et de mauvaises herbes) reconnus pour déclencher la rhinite allergique saisonnière. Ces essais ont été menés auprès de 1 527 sujets (584 hommes et 943 femmes). De ces sujets, 571 ont reçu AVAMYS® à la dose de 110 µg une fois par jour, soit deux vaporisations dans chaque narine.

Dans ces études, le critère d'évaluation principal était fondé sur l'évaluation quotidienne de quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, congestion nasale, prurit nasal et éternuements) à

l'aide d'une échelle d'appréciation reconnue et couramment employée à 4 points (0 [aucun] à 3 [sévère]), appelée « score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* » (STSN*p*). Le critère principal de ces études était la variation moyenne, tout au long de la période de traitement, du score quotidien STSN*p*, par rapport au score de départ. Le score STSN était défini comme le score combiné (la somme) des quatre symptômes nasaux. Le score STSN a également été mesuré de façon immédiate (STSNi); cette évaluation avait lieu une fois par jour, le matin, avant la prise du médicament à l'étude.

Au cours de ces essais, on a également évalué trois symptômes oculaires reconnus et couramment appréciés (prurit/sensation de brûlure des yeux, larmoiement et rougeur des yeux) à l'aide d'une échelle d'appréciation à quatre points (0 [aucun] à 3 [sévère]), appelée « score total des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori* » (STSO*p*).

Les analyses statistiques des données de tous ces essais ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons de multiples critères. Dans les essais de phase III, ces corrections ont porté sur les résultats d'efficacité principaux et des résultats d'efficacité secondaires clés. Dans l'essai de phase II, les corrections ont porté sur les critères d'efficacité principaux.

**Résultats d'études**

***Aperçu***

Dans l'ensemble, les résultats de ces essais cliniques ont montré que les sujets traités par AVAMYS® à raison de 110 µg une fois par jour ont présenté des réductions plus grandes et significatives sur le plan statistique, du score STSN*p*, par rapport aux sujets ayant reçu le placebo. Pour toutes les études, les écarts entre les groupes de traitement au regard du critère principal STSN*p* concordent avec les écarts observés sur le plan des critères secondaires individuels pour les symptômes nasaux, oculaires et la qualité de vie. L'atténuation des symptômes nasaux et oculaires observée chez les sujets traités par AVAMYS®, par rapport aux sujets recevant le placebo, a persisté durant 24 heures, comme en témoignent les scores STSN et STSO 24 heures après l'administration d'une dose d'AVAMYS® (STSN*p* et STSO*p*, respectivement) et immédiatement avant la prise de la dose suivante (STSNi et STSOi, respectivement).

***Symptômes nasaux***

**Tableau 6 Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Critère principal : score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* (STSN*p*)**

| Numéro de l'étude | Critère principal | Valeur associée à AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR20001 | STSN*p* | -3,84 (0,21) | -1,83 (0,21) | **-2,012** | $p < 0,001$ |
| FFR30003 | STSN*p* | -3,03 (0,21) | -2,25 (0,21) | **-0,777** | $p = 0,003$ |
| FFR103184 | STSN*p* | -4,94 (0,20) | -3,18 (0,20) | **-1,757** | $p < 0,001$ |
| FFR104861 | STSN*p* | -3,55 (0,21) | -2,07 (0,22) | **-1,473** | $p < 0,001$ |

É-T : écart-type

Les figures 1 à 3 illustrent la variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSN*p* quotidien pendant la période de traitement dans les trois essais cliniques de phase III.

**Figure 1 Variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSN*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 sujets de l'étude FFR30003)**

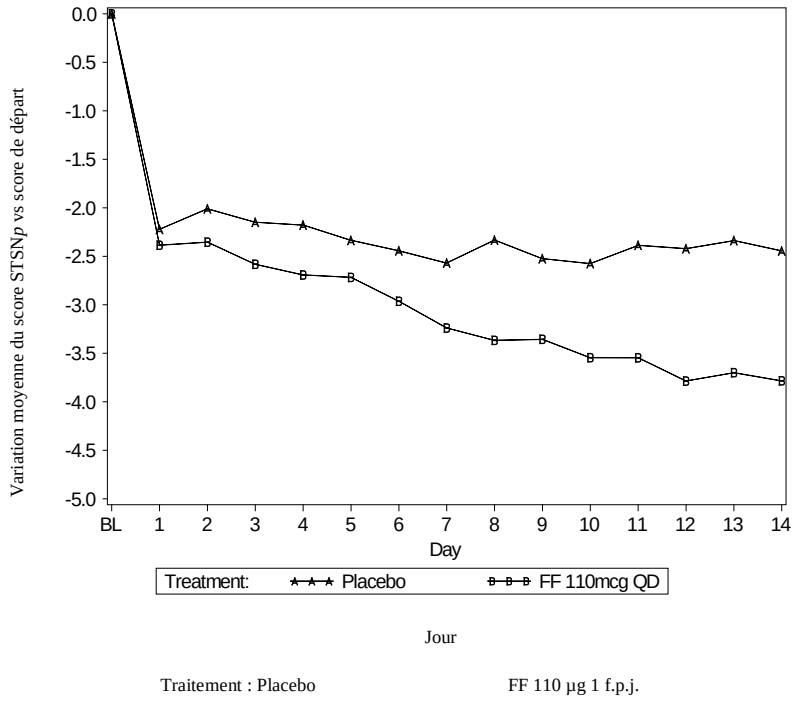
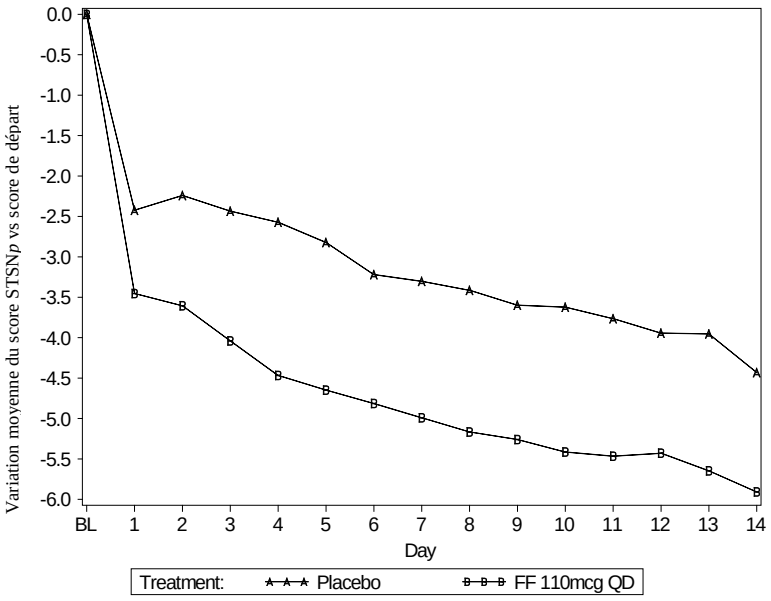


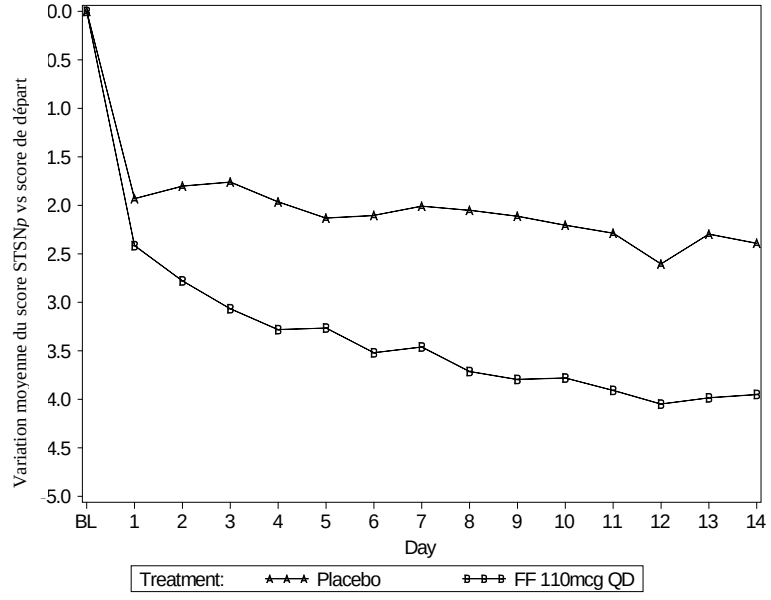
**Figure 2** **Variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSN*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 285 patients de l'étude FFR103184)**




Jour

Traitement : Placebo FF 110 µg 1 f.p.j.

**Figure 3** **Variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSN*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 299 sujets de l'étude FFR104861)**




Jour

Traitement : Placebo FF 110 µg 1 f.p.j.

En outre, les chercheurs ont évalué individuellement les quatre symptômes nasaux compris dans le STSN*p* (voir le tableau 7).

**Tableau 7 Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori***

| Symptôme nasal | Numéro de l'étude | Valeur associée à AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Rhinorrhée | FFR20001 | -0,93 (0,06) | -0,44 (0,06) | **-0,494** | $p < 0,001$ |
| | FFR30003 | -0,77 (0,06) | -0,56 (0,06) | **-0,206** | $p = 0,004$ |
| | FFR103184 | -1,26 (0,05) | -0,78 (0,05) | **-0,476** | $p < 0,001$ |
| | FFR104861 | -0,87 (0,06) | -0,54 (0,06) | **-0,331** | $p < 0,001$ |
| Congestion nasale | FFR20001 | -0,94 (0,06) | -0,48 (0,06) | **-0,465** | $p < 0,001$ |
| | FFR30003 | -0,75 (0,05) | -0,58 (0,05) | **-0,168** | $p = 0,012$ |
| | FFR103184 | -1,30 (0,05) | -0,82 (0,05) | **-0,485** | $p < 0,001$ |
| | FFR104861 | -0,84 (0,06) | -0,48 (0,06) | **-0,358** | $p < 0,001$ |
| Prurit nasal | FFR20001 | -0,97 (0,06) | -0,45 (0,06) | **-0,516** | $p < 0,001$ |
| | FFR30003 | -0,74 (0,06) | -0,61 (0,06) | **-0,135** | $p = 0,063$ |
| | FFR103184 | -1,19 (0,06) | -0,82 (0,05) | **-0,371** | $p < 0,001$ |
| | FFR104861 | -0,86 (0,06) | -0,52 (0,06) | **-0,337** | $p < 0,001$ |
| Éternue-ments | FFR20001 | -1,00 (0,06) | -0,47 (0,06) | **-0,534** | $p < 0,001$ |
| | FFR30003 | -0,77 (0,06) | -0,51 (0,06) | **-0,264** | $p < 0,001$ |
| | FFR103184 | -1,20 (0,05) | -0,76 (0,05) | **-0,439** | $p < 0,001$ |
| | FFR104861 | -0,99 (0,06) | -0,52 (0,06) | **-0,475** | $p < 0,001$ |

É-T : Écart-type

Dans ces quatre essais, l'écart entre les traitements a été significatif dans le cas de trois symptômes nasaux individuels (rhinorrhée, congestion nasale et éternuements). Par ailleurs, l'écart entre les traitements pour le prurit nasal a été significatif dans trois des quatre essais.

***Symptômes oculaires***

Les résultats des quatre essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière ont montré que les patients traités par AVAMYS® à raison de 110 µg une fois par jour ont présenté des réductions plus grandes et significatives sur le plan statistique du score STSO*p* par rapport aux patients des groupes placebo.

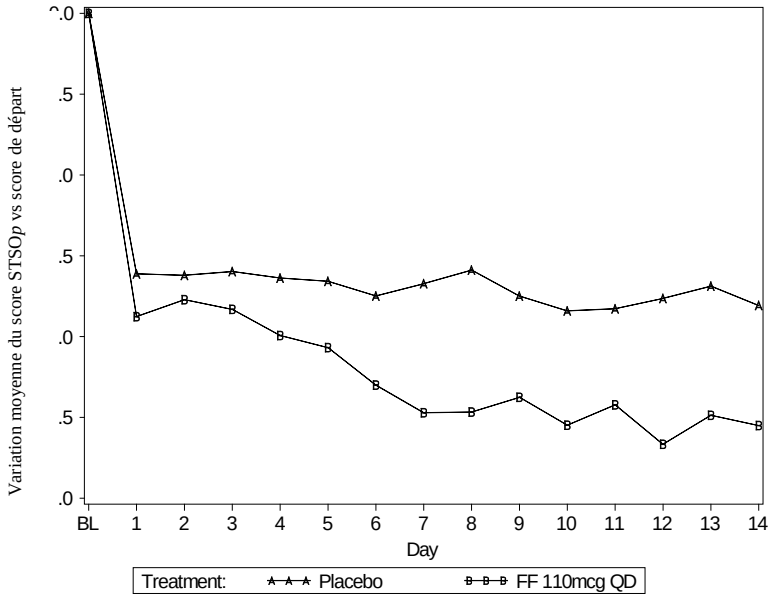
**Tableau 8 Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Symptômes oculaires : score total des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori***

| Numéro de l'étude | Critère | Valeur associée à AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR20001 | STSO*p* | -2,08 (0,17) | -1,34 (0,17) | **-0,736** | $p = 0,001$ |
| FFR30003 | STSO*p* | -2,15 (0,17) | -1,60 (0,17) | **-0,546** | $p = 0,008$ |
| FFR103184 | STSO*p* | -3,00 (0,15) | -2,26 (0,15) | **-0,741** | $p < 0,001$ |
| FFR104861 | STSO*p* | -2,23 (0,16) | -1,63 (0,15) | **-0,600** | $p = 0,004$ |

É-T : écart-type

Les figures 4 à 6 décrivent la variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSO*p* quotidien pendant la période de traitement dans les trois essais cliniques de phase III.

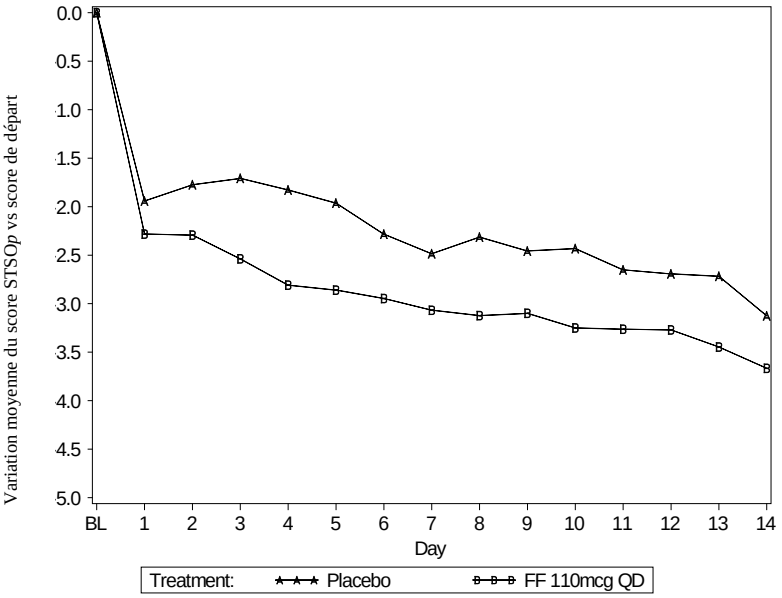
**Figure 4 Variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSO*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 patients de l'étude FFR30003)**




Jour

Traitement : Placebo FF 110 µg 1 f.p.j.

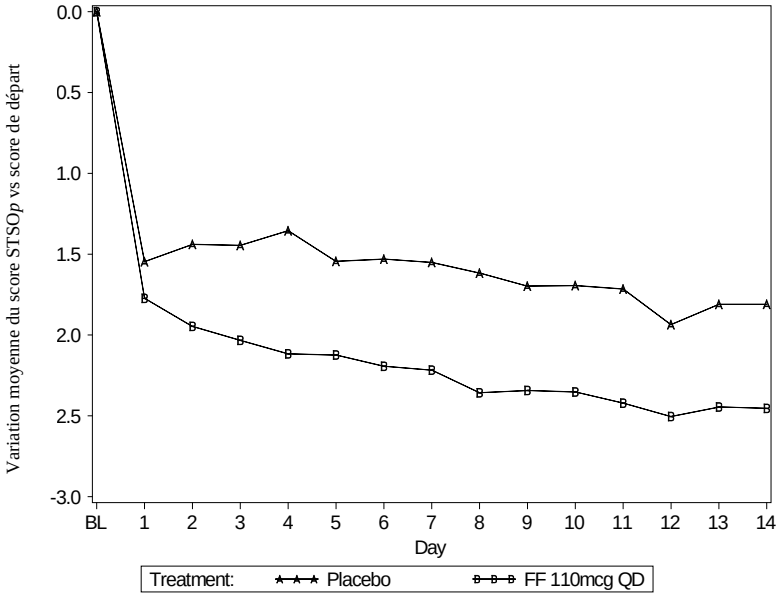
**Figure 5** **Variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSO*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 285 patients de l'étude FFR103184)**




Jour

Traitement : Placebo FF 110 µg 1 f.p.j.

**Figure 6** **Variation moyenne, par rapport au score de départ, du score STSO*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 299 patients de l'étude FFR104861)**




Jour

Traitement : Placebo FF 110 µg 1 f.p.j.

De plus, on a évalué individuellement les trois symptômes oculaires regroupés dans le STSO*p* (voir le tableau 9).

**Tableau 9 Résultats des essais cliniques de base chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière – Scores quotidiens des symptômes oculaires individuels fondés sur une évaluation *a posteriori***

| Symptôme oculaire | Numéro de l'étude | Valeur associée à AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Prurit / sensation de brûlure des yeux | FFR30003 | -0,70 (0,06) | -0,51 (0,06) | **-0,195** | $p = 0,007$ |
| | FFR103184 | -1,04 (0,06) | -0,79 (0,05) | **-0,258** | $p < 0,001$ |
| | FFR104861 | -0,74 (0,06) | -0,59 (0,06) | **-0,159** | $p = 0,033$ |
| Larmoiement | FFR30003 | -0,76 (0,06) | -0,60 (0,06) | **-0,157** | $p = 0,032$ |
| | FFR103184 | -0,99 (0,05) | -0,75 (0,05) | **-0,245** | $p < 0,001$ |
| | FFR104861 | -0,79 (0,06) | -0,54 (0,06) | **-0,247** | $p = 0,001$ |
| Rougeur des yeux | FFR30003 | -0,69 (0,06) | -0,49 (0,06) | **-0,198** | $p = 0,006$ |
| | FFR103184 | -0,96 (0,05) | -0,73 (0,05) | **-0,238** | $p = 0,001$ |
| | FFR104861 | -0,70 (0,06) | -0,51 (0,06) | **-0,190** | $p = 0,013$ |

É-T : écart-type

Dans les essais cliniques FFR30003, FFR103184 et FFR104861, l'écart entre les traitements a été significatif pour chaque symptôme oculaire (prurit/sensation de brûlure, larmoiement et rougeur des yeux). Dans l'essai FFR20001, les symptômes oculaires n'ont pas été analysés individuellement.

***Début d'action***

On a évalué le début d'action au cours de quatre essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de rhinite allergique saisonnière. Le début d'action a été observé aussi tôt que 8 heures après l'administration de la première dose chez des sujets de deux essais cliniques. Dans les quatre essais cliniques, on a constaté une amélioration significative des symptômes dès le premier jour (après 8 à 24 heures), ainsi qu'une amélioration soutenue sur plusieurs jours dans trois des quatre essais.

***Réponse globale au traitement***

À la dernière visite de l'étude, les patients ont évalué leur réponse globale au traitement. Un plus grand nombre de patients traités par AVAMYS® ont signalé une amélioration modérée à importante de leurs symptômes, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (52 et 30 %, respectivement, $p < 0,001$) au cours de ces essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière.

***Qualité de vie***
Pour évaluer la perception des patients de leur qualité de vie associée à la rhinite, on a utilisé le Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite (RQLQ). Cet instrument évalue les répercussions du traitement de la rhinite allergique dans sept domaines (activités, sommeil, symptômes autres que les symptômes nasaux et oculaires, problèmes pratiques, symptômes nasaux, symptômes oculaires, émotions) à l'aide d'une échelle d'appréciation en 7 points (0 correspondant à l'absence de dysfonctionnement et 6 à un dysfonctionnement grave). Les patients adultes et adolescents souffrant de rhinite allergique saisonnière traités par AVAMYS® ont présenté des améliorations significatives tant sur le plan statistique que clinique (écart absolu ≥ 0,5 de la variation moyenne par rapport au score de départ) pour le score total RQLQ, dans les quatre essais cliniques (écart du score total RQLQ comparativement au placebo : -0,57 à -1,0; $p < 0,001$).

**Enfants (2 à < 12 ans)**

**Organisation de l'essai et aspects démographiques**

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS® administré à raison de 55 µg et de 110 µg une fois par jour ont été évaluées au cours d'une étude d'une durée de 2 semaines réalisée auprès d'enfants de 2 à < 12 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière. Un sous-groupe d'enfants âgés de 6 à < 12 ans au moment de la répartition aléatoire formait la population d'intérêt principal sur laquelle portait l'analyse selon l'intention de traiter visant à évaluer l'efficacité du médicament. L'étude regroupait au total 554 sujets dont 448 enfants (81 %) avaient de 6 à < 12 ans et 105 (19 %) étaient âgés de 2 à < 6 ans.

Dans cette étude, le critère d'évaluation principal était fondé sur l'évaluation, faite par le sujet lui-même ou un parent/tuteur, des symptômes individuels (rhinorrhée, congestion nasale, prurit nasal et éternuements) à l'aide d'une échelle d'appréciation à 4 points (0 [aucun] à 3 [sévère]), appelée « score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* » (STSN*p*). Le critère principal était la variation moyenne, tout au long de la période de traitement, du STSN*p*, par rapport au score de départ dans le sous-groupe des sujets de 6 à < 12 ans (intention de traiter).

**Tableau 10 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi d'AVAMYS® chez des patients de 2 à < 12 ans atteints de rhinite allergique saisonnière**

| Numéro de l'étude | Organisation de l'essai | Médicament à l'étude dans les groupes de traitement | Nombre de sujets | Durée du traitement | Sexe (garçons/ filles) |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR100010 | Phase III<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Groupes parallèles | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 55 µg 1 f.p.j.<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 186<br>184<br>184 | 2 semaines | 108/78<br>104/80<br>111/73 |

## Résultats d'études

### *Symptômes nasaux*

Seuls les patients traités à l'aide d'AVAMYS® à 110 µg une fois par jour ont obtenu une réduction plus grande et statistiquement significative du STSN*p* comparativement aux patients ayant reçu le placebo.

**Tableau 11 Résultats de l'étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière – Score quotidien total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* (population en intention de traiter : enfants de 6 à < 12 ans)**

| Dose d'AVAMYS® | Valeur associée (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|
| 110 µg | -3,1 (0,19) | -2,5 (0,20) | **-0,616** | **0,025** |
| 55 µg | -2,7 (0,21) | -2,5 (0,20) | **-0,161** | **0,553*** |

É-T : écart-type

* Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 55 µg.

Seul AVAMYS® à 110 µg a entraîné une amélioration significativement plus importante des paramètres secondaires prurit nasal et éternuements comparativement au placebo.

**Tableau 12 Résultats de l'étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori* (population en intention de traiter : enfants de 6 à < 12 ans)**

| Symptôme nasal | Dose d'AVAMYS® | Valeur associée à AVAMYS® 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Rhinorrhée | 110 µg | 2,1 (0,05) | 2,1 (0,05) | **-0,128** | **0,108*** |
| | 55 µg | 2,1 (0,05) | 2,1 (0,05) | **-0,002** | **0,982**** |
| Congestion nasale | 110 µg | 2,5 (0,03) | 2,5 (0,03) | **-0,119** | **0,119*** |
| | 55 µg | 2,5 (0,03) | 2,5 (0,03) | **0,015** | **0,842**** |
| Prurit nasal | 110 µg | 2,0 (0,05) | 2,0 (0,06) | **-0,181** | **0,014** |
| | 55 µg | 2,1 (0,05) | 2,0 (0,06) | **-0,079** | **0,279**** |
| Éternuements | 110 µg | 1,9 (0,06) | 1,8 (0,06) | **-0,178** | **0,022** |
| | 55 µg | 1,9 (0,06) | 1,8 (0,06) | **-0,078** | **0,309**** |

É-T : écart-type

* Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 110 µg pour la rhinorrhée et la congestion nasale.

** Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 55 µg.

### *Réponse globale au traitement*

À la dernière visite de l'étude, les sujets (ou un parent/tuteur) ont évalué leur réponse globale au traitement. Un plus grand nombre de patients traités par AVAMYS® à 110 µg ont fait état d'une atténuation modérée à importante de leurs symptômes, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (62 et 43 %, respectivement). Le taux d'atténuation modérée à importante enregistré chez les patients traités à l'aide d'AVAMYS® à 55 µg était de 46 %.

**Rhinite allergique apériodique**

**Adultes et adolescents (12 ans et plus)**

**Organisation de l'essai et aspects démographiques**

**Tableau 13 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base et de soutien portant sur l'emploi d'AVAMYS® chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique**

| Numéro de l'étude | Organisation de l'essai | Médicament à l'étude dans les groupes de traitement | Nombre de sujets | Durée du traitement | Sexe (hommes / femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR30002 | Phase III<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Contrôle par placebo<br>Groupe parallèle | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 153<br>149 | 4 semaines | 69/84<br>44/105 |
| FFR106080 | Phase III<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Contrôle par placebo<br>Groupe parallèle | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 151<br>151 | 6 semaines | 65/86<br>66/85 |
| FFU111439 | Phase III<br>Répartition aléatoire<br>Double insu<br>Contrôle par placebo<br>Groupe parallèle | Placebo en vaporisateur nasal<br>AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 155<br>160 | 4 semaines | 45/110<br>57/103 |

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS® chez des patients de 12 ans et plus souffrant de rhinite allergique apériodique ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et à double insu, avec groupe parallèle et contrôle par placebo. Ces deux essais ont évalué un large spectre d'allergènes (squames d'animaux, acariens de la poussière de maison, blattes et moisissures) connus pour provoquer la rhinite allergique apériodique. Ils regroupaient 919 patients (346 hommes et 573 femmes), dont 460 ont été traités à l'aide d'AVAMYS® à raison de 110 µg une fois par jour, soit deux vaporisations dans chaque narine.

Le paramètre d'évaluation principal de ces études était le même que dans les études sur la rhinite allergique saisonnière réalisées chez des adultes et des adolescents décrites ci-dessus (STSN*p*).

Les analyses statistiques des données de ces trois études ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons de multiples critères. Ces corrections ont porté sur les résultats d'efficacité principaux et des résultats d'efficacité secondaires clés.

## Résultats d'études

### *Aperçu*

Dans l'ensemble, les résultats de ces essais cliniques ont montré que les sujets traités par AVAMYS® à raison de 110 µg une fois par jour ont présenté des réductions supérieures et significatives sur le plan statistique du score STSN*p* par rapport aux sujets ayant reçu le placebo. Pour ces études, les écarts entre les groupes de traitement au regard du critère principal STSN*p* concordent avec les écarts observés sur le plan des critères secondaires individuels pour les symptômes nasaux et la qualité de vie. L'atténuation des symptômes nasaux observée chez les sujets traités par AVAMYS®, par rapport aux sujets recevant le placebo, a persisté durant 24 heures, comme en témoignent les scores STSN 24 heures après l'administration d'une dose d'AVAMYS® (STSN*p*) et immédiatement avant la prise de la dose suivante (STSNi).

### *Symptômes nasaux*

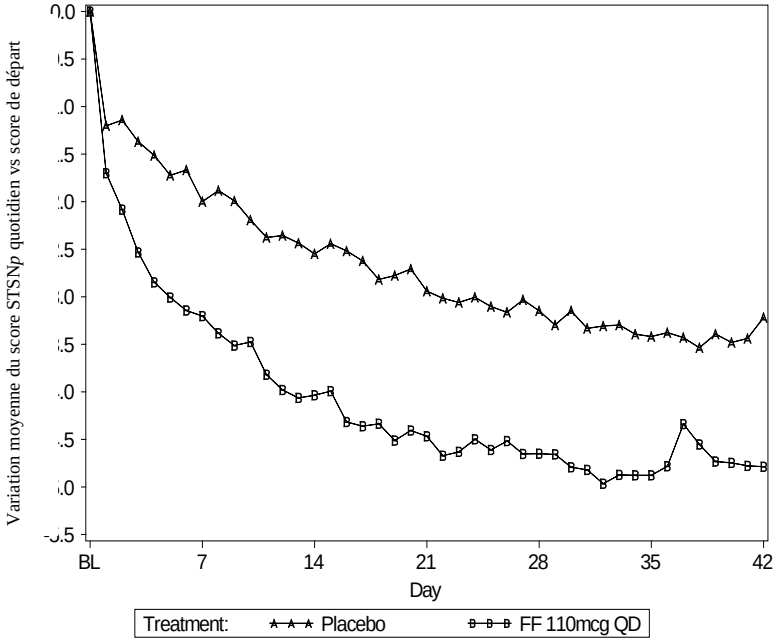
**Tableau 14 Résultats des études FFR30002, FFR106080 et FFU111439 chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique – Critère principal : score total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori***

| Numéro de l'étude | Critère principal | Valeur associée à AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR106080 | STSN*p* | -4,0 (0,19) | -2,6 (0,18) | **-1,256** | $p < 0,001$ |
| FFR30002 | STSN*p* | -3,0 (0,18) | -2,3 (0,18) | **-0,706** | $p = 0,005$ |
| FFU111439 | STSN*p* | -3,0 (0,19) | -2,2 (0,19) | **-0,741** | $p = 0,004$ |

É-T : écart-type

La figure 7 illustre la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSN*p* quotidien pendant la période de traitement dans l'étude FFR106080.

**Figure 7** **Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSN*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 sujets de l'étude FFR106080)**

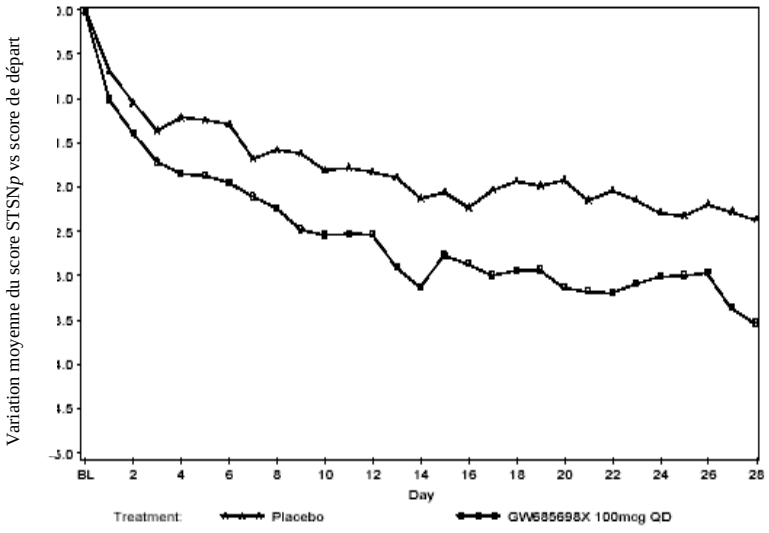



Jour

Traitement : Placebo FF 110 µg 1 f.p.j.

La figure 8 illustre la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSN*p* quotidien pendant la période de traitement dans l'étude FFR30002.

**Figure 8** **Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSN*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 302 sujets de l'étude FFR30002)**

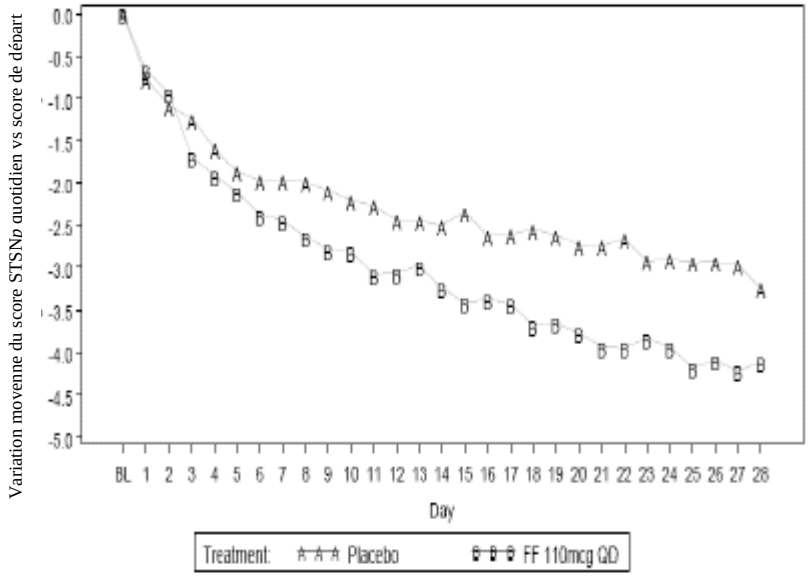

Variation moyenne du score STSNp vs score de départ
BL 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
Day
Treatment: Placebo GW685698X 100mcg QD

Jour

Traitement : Placebo GW685698X 100 µg 1 f.p.j.

La figure 9 illustre la variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSN*p* quotidien pendant la période de traitement dans l'étude FFU111439.

**Figure 9** **Variation moyenne, par rapport au score de départ, du STSN*p* quotidien pendant la période de traitement (analyse selon l'intention de traiter portant sur les 315 sujets de l'étude FFU111439)**


Variation moyenne du score STSNp quotidien vs score de départ
0.0 -0.5 -1.0 -1.5 -2.0 -2.5 -3.0 -3.5 -4.0 -4.5 -5.0
BL 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Day
Treatment: Placebo FF 110mcg QD

Jour

Traitement : Placebo FF 110 µg 1 f.p.j.

En outre, les chercheurs ont évalué individuellement les quatre symptômes nasaux compris dans le STSN*p* (voir le tableau 15).

**Tableau 15 Résultats des études réalisées chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori***

| Symptôme nasal | Numéro de l'étude | Valeur associée à AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Rhinorrhée | FFR106080 | -0,94 (0,05) | -0,67 (0,05) | **-0,277** | $p < 0,001$ |
| | FFR30002 | -0,72 (0,06) | -0,52 (0,06) | **-0,199** | $p = 0,007$ |
| | FFU111439 | -0,73 (0,06) | -0,57 (0,07) | **-0,162** | $p = 0,019$ |
| Congestion nasale | FFR106080 | -0,97 (0,05) | -0,69 (0,05) | **-0,277** | $p < 0,001$ |
| | FFR30002 | -0,70 (0,06) | -0,58 (0,06) | **-0,124** | $p = 0,092$ |
| | FFU111439 | -0,80 (0,06) | -0,63 (0,06) | **-0,173** | $p = 0,009$ |
| Prurit nasal | FFR106080 | -0,98 (0,05) | -0,65 (0,05) | **-0,331** | $p < 0,001$ |
| | FFR30002 | -0,69 (0,06) | -0,53 (0,06) | **-0,160** | $p = 0,024$ |
| | FFU111439 | -0,82 (0,06) | -0,63 (0,07) | **-0,193** | $p = 0,006$ |
| Éternuements | FFR106080 | -1,07 (0,05) | -0,68 (0,05) | **-0,390** | $p < 0,001$ |
| | FFR30002 | -0,68 (0,06) | -0,45(0,06) | **-0,232** | $p = 0,001$ |
| | FFU111439 | -0,84 (0,06) | -0,63 (0,07) | **-0,207** | $p = 0,003$ |

E-T : écart-type

Dans ces études, l'écart entre les traitements a été significatif pour chacun des quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, congestion nasale, prurit nasal et éternuements), exception faite de la congestion nasale dans l'étude FFR30002.

***Symptômes oculaires***

La variation moyenne, par rapport au score de départ, du score total quotidien des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori* durant toute la période de traitement a été significativement plus importante chez les patients traités par AVAMYS® à 110 µg que chez les sujets recevant le placebo uniquement dans l'étude FFR106080.

**Tableau 16 Résultats des essais cliniques de base et de soutien chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique – Symptômes oculaires : score total des symptômes oculaires fondé sur une évaluation *a posteriori***

| Numéro de l'étude | Critère | Valeur associée à AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR106080 | STSO*p* | -2,0 (0,15) | -1,3 (0,14) | **-0,506** | ***p* = 0,004** |
| FFR30002 | STSO*p* | -1,5 (0,14) | -1,4 (0,15) | **-0,149** | ***p* = 0,428*** |
| FFU111439 | STSO*p* | -2,0 (0,15) | -1,9 (0,16) | **-0,240** | ***p* = *0,243**** |

É-T : écart-type
* Le seuil de signification statistique par rapport au placebo n'a pas été atteint dans les études FFR30002 et FFU111439.

***Début d'action***
On a évalué le début d'action au cours de trois essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de rhinite allergique apériodique. Dans l'étude FFR106080, le début d'action a été observé aussi tôt que 24 heures après l'administration de la première dose, dans l'étude FFR30002, à la 4e journée et dans l'étude FFU111439, à la 9e journée.

***Réponse globale au traitement***
À la dernière visite des études FFR30002 et FFR106080, les patients ont évalué leur réponse globale au traitement. Dans les deux études, un plus grand nombre de patients traités par AVAMYS® ont signalé une atténuation modérée à importante de leurs symptômes, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (FFR30002 : 44 et 33 % respectivement, $p = 0,005$; FFR106080 : 37 et 14 % respectivement, $p < 0,001$).

***Qualité de vie***
Pour évaluer la perception des patients de leur qualité de vie associée à la rhinite, on a utilisé le Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite (RQLQ). Cet instrument évalue les répercussions du traitement de la rhinite allergique dans sept domaines (activités, sommeil, symptômes autres que les symptômes nasaux et oculaires, problèmes pratiques, symptômes nasaux, symptômes oculaires, émotions) à l'aide d'une échelle d'appréciation en 7 points (0 correspondant à l'absence de dysfonctionnement et 6 à un dysfonctionnement grave).

Dans les études FFR106080 et FFU111439, les patients adultes et adolescents souffrant de rhinite allergique apériodique traités par AVAMYS® durant 6 et 4 semaines, respectivement, ont présenté des améliorations significatives tant sur le plan statistique que clinique (écart absolu ≥ 0,5 de la variation moyenne par rapport au score de départ) pour le score total RQLQ (l'écart moyen selon la méthode des moindres carrés était de –0,646, $p < 0,001$ dans l'étude FFR106080 et de -0,537, $p = 0,028$ dans l'étude FFU111439). Dans l'étude FFR30002, le seuil de signification statistique (par rapport au placebo) n'a pas été atteint pour le score total RQLQ.

**Enfants (2 à < 12 ans)**

**Organisation de l'essai et aspects démographiques**

L'efficacité et l'innocuité d'AVAMYS® administré à raison de 55 et de 110 µg une fois par jour ont été évaluées au cours d'une étude d'une durée de 12 semaines réalisée auprès d'enfants de 2 à < 12 ans souffrant de rhinite allergique apériodique. Un sous-groupe d'enfants âgés de 6 à < 12 ans au moment de la répartition aléatoire formait la population d'intérêt principal sur laquelle portait l'analyse visant à évaluer l'efficacité du médicament à l'étude. L'étude regroupait au total 558 sujets, dont 434 enfants (78 %) avaient de 6 à < 12 ans et 120 (22 %) étaient âgés de 2 à < 6 ans.

Dans cette étude, le critère d'évaluation principal était le même que celui de l'étude présentée ci-dessus réalisée chez des enfants souffrant de rhinite allergique saisonnière (STSN*p*), à savoir la variation moyenne, entre le début de l'étude et les 4 premières semaines de traitement, du STSN*p* dans le sous-groupe de sujets de 6 à < 12 ans.

**Tableau 17 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi d'AVAMYS® chez des patients de 2 à < 12 ans atteints de rhinite allergique apériodique**

| Numéro de l'étude | Organisation de l'essai | Médicament à l'étude dans les groupes de traitement | Nombre de sujets | Durée du traitement | Sexe (garçons/ filles) |
|---|---|---|---|---|---|
| FFR30008 | Phase III; Répartition aléatoire; Double insu; Groupes parallèles | Placebo en vaporisateur nasal | 188 | 12 semaines | 107/81 |
| | | AVAMYS® 55 µg 1 f.p.j. | 185 | | 101/84 |
| | | AVAMYS® 110 µg 1 f.p.j. | 185 | | 102/83 |

**Résultats d'étude**

***Symptômes nasaux***

Seuls les patients traités à l'aide d'AVAMYS® à 55 µg une fois par jour ont obtenu une réduction significativement plus grande sur le plan statistique du STSN*p* comparativement aux patients ayant reçu le placebo pendant les quatre premières semaines.

**Tableau 18 Résultats de l'étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique apériodique – Score quotidien total des symptômes nasaux fondé sur une évaluation *a posteriori* au cours des semaines 1 à 4 (enfants de 6 à < 12 ans)**

| Dose d'AVAMYS® | Valeur associée (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|
| 110 µg | -3,86 (0,24) | -3,41 (0,24) | **-0,452** | **0,073*** |
| 55 µg | -4,16 (0,24) | -3,41 (0,24) | **-0,754** | **0,003** |

É-T = écart-type
* Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 110 µg.

Seul AVAMYS® à 55 µg a entraîné une amélioration significativement plus importante de tous les scores de symptômes nasaux individuels comparativement au placebo. AVAMYS® à 110 µg a seulement entraîné une amélioration significativement plus importante de la congestion nasale comparativement au placebo.

**Tableau 19 Résultats de l'étude réalisée chez des enfants atteints de rhinite allergique apériodique – Score quotidien des symptômes nasaux individuels fondé sur une évaluation *a posteriori* au cours des semaines 1 à 4 (enfants de 6 à < 12 ans)**

| Symptôme nasal | Dose d'AVAMYS® | Valeur associée à AVAMYS® 1 f.p.j. (É-T) | Valeur associée au placebo (É-T) | Écart moyen (méthode des moindres carrés) | Valeur de *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Rhinorrhée | 110 µg | 2,2 (0,05) | 2,2 (0,04) | **-0,108** | **0,132*** |
| | 55 µg | 2,2 (0,05) | 2,2 (0,04) | **-0,175** | **0,014** |
| Congestion nasale | 110 µg | 2,5 (0,03) | 2,5 (0,03) | **-0,189** | **0,011** |
| | 55 µg | 2,4 (0,03) | 2,5 (0,03) | **-0,230** | **0,002** |
| Prurit nasal | 110 µg | 2,1 (0,05) | 2,0 (0,05) | **-0,076** | **0,286*** |
| | 55 µg | 2,1 (0,05) | 2,0 (0,05) | **-0,160** | **0,024** |
| Éternuements | 110 µg | 1,9 (0,06) | 1,9 (0,05) | **-0,089** | **0,211*** |
| | 55 µg | 1,9 (0,06) | 1,9 (0,05) | **-0,190** | **0,007** |

É-T = écart-type
* Le seuil de signification statistique n'a pas été atteint avec la dose de 110 µg pour la rhinorrhée, le prurit nasal et les éternuements.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Animaux

***Pharmacodynamie primaire***
Dans le modèle d'inflammation due à une éosinophilie pulmonaire induite par l'ovalbumine chez le rat, le furoate de fluticasone a exercé de manière évidente un puissant effet anti-inflammatoire relié à la dose. Le furoate de fluticasone a procuré une efficacité semblable dans le modèle de réaction d'hypersensibilité tardive de la peau de l'oreille induite par l'oxazolone, chez la souris et le rat. Comparativement au propionate de fluticasone, le furoate de fluticasone a manifesté une activité anti-inflammatoire comparable ou supérieure dans ces modèles animaux.

***Pharmacodynamie secondaire***
Comparativement au propionate de fluticasone, le furoate de fluticasone a manifesté une tendance moins grande à causer une involution du thymus chez le rat, un marqueur de substitution documenté des effets indésirables généraux des glucocorticoïdes.

***Pharmacologie d'innocuité***
Lorsque le furoate de fluticasone a été administré par voie sous-cutanée à des doses atteignant 10 mg/kg, on n'a pas observé d'effets sur la fonction respiratoire du rat ni sur les paramètres centraux ou périphériques manifestes chez le rat et le chien.

Chez le chien, on n'a pas observé d'effet cardiovasculaire attribuable au furoate de fluticasone après une perfusion intraveineuse unique atteignant 0,1 mg/kg, ni d'effet sur la durée du potentiel d'action dans les fibres de Purkinje isolées au cours d'études *in vitro* à une concentration atteignant 2 200 pg/mL. Les effets cardiovasculaires observés chez le rat après l'administration sous-cutanée de 4 mg/kg de furoate de fluticasone (légères élévations de la tension artérielle et ralentissement de la fréquence cardiaque) concordaient avec les réactions pharmacologiques déjà observées en présence de fortes concentrations de corticostéroïdes.

### Humains

***Pharmacodynamie primaire***
*In vitro*, le furoate de fluticasone manifeste une forte affinité de liaison pour le récepteur des glucocorticoïdes humain; cette affinité est significativement plus puissante que celle du propionate de fluticasone. Les analyses cellulaires humaines qui permettent de mesurer la fonction du récepteur des glucocorticoïdes, y compris l'inhibition de la libération de cytokines, montrent que le furoate de fluticasone a exercé une activité comparable ou plus grande que celle des agents de référence cliniques, soit le propionate de fluticasone et le furoate de mométasone. Le principal métabolite du furoate de fluticasone (GW694301X) a été relativement inactif lors de plusieurs essais portant sur le récepteur des glucocorticoïdes, puisqu'il a été au moins 6 000 fois moins actif que le furoate de fluticasone.

Le furoate de fluticasone a procuré une protection cellulaire très efficace, avec une affinité plus grande que celle observée avec le propionate de fluticasone, le furoate de mométasone et d'autres stéroïdes employés à des fins cliniques.

Le furoate de fluticasone a exercé une action fortement sélective pour le récepteur des glucocorticoïdes humain, par rapport à son action avec les autres sous-types de récepteurs stéroïdiens humains. La sélectivité a été environ 32 à plus de 300 000 fois plus grande, et a été semblable à celle manifestée par le propionate de fluticasone et substantiellement plus grande que celle du furoate de mométasone et de l'ingrédient actif du ciclésonide.

***Étude ouverte sur les biopsies nasales***
Dans une étude clinique multicentrique ouverte et bien contrôlée avec répartition aléatoire des patients et groupe parallèle, on a évalué les effets d'un traitement d'une durée de 52 semaines par AVAMYS® à raison de 110 µg 1 f.p.j. (*n* = 56) ou par le furoate de mométasone en vaporisateur nasal (FMVN) à raison de 200 µg 1 f.p.j. (*n* = 60) sur la muqueuse nasale de patients de 18 ans ou plus. Un groupe témoin de patients en santé non traités et ne souffrant pas de rhinite (*n* = 30) a également subi une biopsie nasale au début et à la fin de l'étude. Les différences notées au chapitre de la muqueuse nasale avant et après le traitement étaient fondées sur l'épaisseur et l'histologie de l'épithélium, l'abondance de cellules caliciformes et l'infiltration des cellules inflammatoires (p.ex., éosinophiles, basophiles) et objectivées par des analyses morphologiques et immunocytochimiques à l'insu des échantillons prélevés par biopsie.

La population chez laquelle une biopsie nasale a été effectuée comprenait tous les patients chez qui des échantillons biopsiques avaient été prélevés et analysés au début de l'étude et à la semaine 52 : AVAMYS® (*n* = 37), FMVN (*n* = 42) et témoins en santé (*n* = 17). Dans l'ensemble, les biopsies nasales effectuées chez les patients sous traitement actif n'ont révélé aucun signe d'atrophie de la muqueuse. Dans les deux groupes, l'épaisseur de l'épithélium était semblable au début de l'étude et à la semaine 52. La variation moyenne (selon la méthode des moindres carrés) par rapport aux valeurs initiales était de -0,0045 mm dans le groupe sous AVAMYS® et de -0,0053 mm dans le groupe sous FMVN, la différence moyenne entre les traitements (selon la méthode des moindres carrés) étant de -0,0008 mm (*p* = 0,802; IC à 95 % : -0,0075, 0,0058). Dans les deux groupes, on a observé une amélioration globale de l'histologie de l'épithélium. En outre, le nombre d'éosinophiles et de basophiles présents dans l'épithélium et la couche sous-épithéliale a diminué entre le début et la fin de l'étude.

***Pharmacocinétique de population***
La concentration du furoate de fluticasone plasmatique n'est généralement pas quantifiable après l'administration par voie intranasale de 110 µg une fois par jour. Aucune donnée ne permet de croire que la présence ou l'absence de concentrations décelables du furoate de fluticasone est reliée au sexe, à l'âge ou à la race.

## TOXICOLOGIE

Le furoate de fluticasone (FF) a été soumis à une évaluation toxicologique approfondie, dont les principaux résultats sont résumés au tableau 20. Dans la plupart des études, le furoate de fluticasone a été administré par inhalation pour obtenir une forte exposition générale au produit; les principaux résultats concordent avec les observations faites au sujet de l'exposition générale aux glucocorticoïdes et couramment décrites dans le cas d'autres stéroïdes pour la voie intranasale sur le marché. De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques du furoate de fluticasone n'ont pas été quantifiables chez les patients après l'administration de doses intranasales répétées de 110 µg par jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Par conséquent, les effets observés chez l'animal par suite d'une forte exposition générale au furoate de fluticasone ne sont pas considérés pertinents sur le plan clinique pour l'administration intranasale d'AVAMYS®.

**Tableau 20 Résumé des principaux résultats des études de toxicologie**

| Type et durée de l'étude | Voie | Espèce | Résultats importants |
|---|---|---|---|
| **Dose unique**[1] | orale, intraveineuse et inhalation | souris, rat | Après l'administration de fortes doses uniques, on a observé une réduction du poids corporel et la déplétion des cellules lymphoïdes. On a noté une irritation gastrique après l'administration d'une forte dose orale chez le rat. |
| **Dose répétée**[2]<br>1 mois<br><br>3 mois<br><br><br>6 mois<br><br>9 mois | inhalation | <br>rat, chien<br><br>souris, rat, chien<br><br>rat<br><br>chien | Après l'administration répétée de FF par inhalation, on a observé une inhibition du gain de poids, une lymphocytopénie, une réduction du poids des surrénales et une atrophie corticale, une hypocellularité des tissus lymphoïdes, et une hypocellularité et/ou une hypercellularité des adipocytes dans la moelle osseuse. Chez le chien, on a noté une baisse de la cortisolémie, un taux accru du glycogène hépatique et une infection secondaire à l'immunosuppression, ainsi que la survenue d'un syndrome cushingoïde durant le traitement prolongé. Chez toutes les espèces d'animaux, on n'a pas observé d'effets significatifs reliés au traitement sur l'appareil respiratoire, notamment aucun effet indésirable sur les tissus des voies nasales. |
| **Dose répétée**[3]<br>14 jours<br><br><br>1 mois<br><br>6 mois | intranasale | <br>rat (mâle)<br><br><br>chien<br><br>chien | Au cours des études portant sur la voie intranasale, le FF a été bien toléré après avoir été administré durant 14 jours à des rats et pendant 1 et 6 mois à des chiens; les effets ont été semblables à ceux observés après l'inhalation du produit. Au cours d'une étude de 6 mois réalisée chez le chien, le seul effet local a été un nombre accru de cellules caliciformes dans l'épithélium nasal; cet effet est considéré comme une réaction d'adaptation à l'administration topique de doses suprathérapeutiques de FF. On n'a constaté aucun signe d'inflammation ni d'irritation nasale chez le rat et le chien. |
| **Génotoxicité**[4] | *In vitro*<br>intraveineuse | S.O.*<br>rat | Au cours d'études *in vitro*, le FF n'a pas causé de mutation génétique chez les bactéries ni d'anomalies chromosomiques dans des cellules de mammifères. On n'a pas observé de signes de génotoxicité au test du micronoyau *in vivo* chez le rat. |

| Type et durée de l'étude | Voie | Espèce | Résultats importants |
|---|---|---|---|
| **Carcinogénicité**[5] | Inhalation | Souris, rat | Des études menées pendant deux ans sur l'administration par inhalation chez le rat et la souris n'ont pas révélé de fréquence accrue de tumeurs reliée au traitement. |
| **Toxicité de reproduction**[6]<br><br>Fertilité du mâle et de la femelle<br><br>DEF**<br><br>CPPN*** | inhalation | <br><br>rat<br><br>rat, lapin<br><br>rat | Le FF n'a pas causé d'effets sur la performance durant l'accouplement ni sur la fertilité chez le rat ou la rate. Chez le rat, le seul signe de toxicité du développement a été une fréquence accrue d'ossification incomplète des sternèbres associée à un poids fœtal faible. Chez la lapine, des doses fortes ont causé l'avortement. On n'a pas observé d'anomalies squelettiques ou viscérales importantes chez le rat ni chez le lapin; chez des rates traitées par le FF durant la gestation et la lactation, on n'a pas observé d'effets sur la croissance prénatale ou postnatale des ratons. |
| **Tolérance locale**<br>Propriété irritante dermique<br><br>Propriété irritante oculaire | topique | <br>lapin<br><br>lapin | Après l'application d'une dose unique sur la peau, le FF n'a pas causé d'irritation; de même, après l'application de la préparation clinique pour la voie intranasale sur l'œil, le produit n'a presque pas causé d'irritation. |
| **Autre toxicité**<br>Hypersensibilité respiratoire | inhalation | cobaye | On n'a pas observé de signes d'hypersensibilité des voies respiratoires après l'inhalation de FF. |

Légende :
* S.O. : Sans objet ** DEF : Développement embryofœtal *** CPPN : Croissance prénatale et postnatale
Doses administrées au cours des études de base :
[1] ≤ 2 000 mg/kg p.o., ≤ 30 mg/kg i.v. et ≤ 7,1 mg/kg par inhalation. [2] < 76,9, 20,3 et 59,6 µg/kg/jour respectivement chez la souris (3 mois), chez le rat (6 mois) et chez le chien (9 mois). [3] ≤ 160 et 2 640 µg/jour respectivement chez le rat (14 jours) et chez le chien (6 mois). [4] ≤ 40 mg/kg chez le rat durant le test du micronoyau. [5] ≤ 18,8 et 8,6 µg/kg/jour respectivement chez la souris et le rat.
[6] ≤ 29,4 µg/kg/jour dans l'étude sur la fertilité du mâle, ≤ 91 µg/kg/jour dans l'étude sur la fertilité de la femelle et le DEF chez la rate, ≤ 8,1 µg/kg/jour dans l'étude sur le DEF chez la lapine et ≤ 27,2 µg/kg/jour dans l'étude sur la croissance prénatale et postnatale chez le rat.

## RÉFÉRENCE

1. Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: Development and Validation of a Pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clinical Therapeutics* 2004:1905-1919.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**[Pr]AVAMYS®**
**furoate de fluticasone en vaporisateur nasal**

**POUR ADMINISTRATION INTRANASALE SEULEMENT**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'AVAMYS® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AVAMYS®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes, même si leurs symptômes ressemblent aux vôtres, car il pourrait leur être nocif.

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**
Chez les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus, AVAMYS® sert à traiter les symptômes de :

- **rhinite allergique saisonnière,** également appelée « rhume des foins »;
- **rhinite allergique apériodique** (allergies pendant toute l'année).

**Les effets de ce médicament :**
Lorsque vous le vaporisez dans votre nez, AVAMYS® aide à réduire les symptômes des allergies saisonnières, tels que la congestion, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez, les éternuements, la rougeur et les démangeaisons des yeux ainsi que le larmoiement.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**
N'utilisez pas AVAMYS® si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa préparation (voir plus loin les sections ***L'ingrédient médicinal est :*** et ***Les ingrédients non médicinaux sont :***).

**L'ingrédient médicinal est :**
le furoate de fluticasone

**Les ingrédients non médicinaux sont :**
chlorure de benzalkonium à 0,015 % p/p, dextrose anhydre, édétate disodique, cellulose et carboxyméthylcellulose sodique sous forme microcristalline, polysorbate 80 et eau purifiée.

**La présentation :**
Vaporisateur nasal; 27,5 mcg/vaporisation dosée

AVAMYS® peut administrer 30 ou 120 doses.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament doit être administré uniquement par voie nasale. Ne le vaporisez pas dans les yeux ni dans la bouche.

**Avant** d'utiliser AVAMYS®, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte (ou si vous prévoyez le devenir).
- vous allaitez.
- vous êtes allergique à AVAMYS® ou à tout autre corticostéroïde.
- vous êtes atteint d'une maladie du foie.
- vous êtes exposé à la varicelle ou à la rougeole.
- vous vous rétablissez d'une chirurgie nasale ou d'ulcères du nez récents.
- vous êtes atteint de tuberculose ou de toute infection fongique, bactérienne ou virale non traitée.
- vous avez une infection oculaire non traitée causée par l'herpès.

Des médicaments comme AVAMYS® peuvent causer des troubles oculaires :

- **Cataractes :** opacité du cristallin, vision floue, douleur aux yeux
- **Glaucome :** augmentation de la pression dans l'œil; douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de la vue permanente.

Par conséquent, vous devriez faire examiner vos yeux régulièrement.

Ce médicament vous a été prescrit par votre médecin. **N'en donnez pas** à quelqu'un d'autre.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous que votre médecin sait quels autres médicaments vous prenez (contre les allergies, la nervosité, la dépression, la migraine, etc.), y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance ainsi que les produits utilisés en phytothérapie et en médecine douce.

Il est particulièrement important de préciser à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants :

- corticostéroïdes en comprimés ou en injection
- crèmes stéroïdiennes
- médicaments contre l'asthme
- ritonavir, médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH

- kétoconazole, médicament utilisé pour traiter les infections fongiques

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Bien agiter le flacon avant d'utiliser le médicament.**

**Dose habituelle :**
**Pour les patients de 12 ans et plus,** la dose habituelle est de **2 vaporisations dans chaque narine, une fois par jour**. Vous pouvez administrer la dose au moment de votre choix, mais vous devez la prendre à la même heure chaque jour.

**Pour les enfants de 2 ans à moins de 12 ans**, la **dose de départ** habituelle est de **1 vaporisation dans chaque narine, une fois par jour**. Chez certains enfants, l'emploi de deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour, pourrait s'avérer nécessaire jusqu'à ce que leurs symptômes soient bien maîtrisés; le médecin pourra alors réduire la dose. Suivez toujours les recommandations de votre médecin.

Il importe que vous utilisiez AVAMYS® conformément aux directives de votre médecin. **Ne dépassez pas** le nombre de vaporisations et de prises prescrit. L'étiquette d'ordonnance indique généralement combien de vaporisations et de prises sont nécessaires. Si cette information est absente ou si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne dépassez pas le nombre de vaporisations indiqué sur l'étiquette d'AVAMYS® même si le flacon n'est pas complètement vide. Cependant, une fois que le nombre de doses indiqué sur l'étiquette a été administré, la quantité de médicament libérée par vaporisation peut varier.

Ne prenez pas de doses supplémentaires d'AVAMYS® sans en avoir parlé à votre médecin. Si votre état s'aggrave après 24 heures d'utilisation, consultez votre médecin.

AVAMYS® peut commencer à agir dans les 8 à 24 heures suivant la prise de la première dose. Cependant, plusieurs jours de traitement sont parfois nécessaires avant que le médicament n'exerce son effet maximal. Vous obtiendrez de meilleurs résultats en utilisant AVAMYS® dans le cadre d'un traitement quotidien régulier, sans sauter de dose. Si vos symptômes ne s'atténuent pas, consultez votre médecin.

**Surdose :**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'AVAMYS®, communiquez immédiatement avec votre médecin, le pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Oubli d'une dose :**
Si vous avez oublié une dose et que plusieurs heures se sont écoulées depuis le moment où vous deviez la prendre, prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne prenez pas** de dose supplémentaire.

**Pièces du vaporisateur AVAMYS®**
AVAMYS® est présenté dans un flacon de verre logé dans un vaporisateur nasal facile à utiliser.

Le **capuchon** empêche l'actionnement du **bouton déclencheur de jet** par erreur. Il protège également l'embout nasal contre la saleté. Ne jetez pas le capuchon. Laissez-le toujours en place lorsque vous n'utilisez pas le vaporisateur.

L'**embout nasal** est petit et court. Il a été conçu pour s'insérer confortablement dans la narine. Le médicament sort par l'embout nasal.

Lorsque vous appuyez sur le **bouton déclencheur de jet**, le vaporisateur libère une quantité déterminée de médicament par l'embout nasal sous forme d'un jet fin et doux. Comme le bouton est situé sur le côté du vaporisateur, il est facile de maintenir l'embout nasal à la bonne place dans la narine lorsque vous actionnez le vaporisateur.

AVAMYS® est présenté dans un flacon de verre brun logé dans un boîtier en plastique. La **fenêtre** du boîtier en plastique permet de voir la quantité restante de médicament dans le flacon. Pour ce faire, **tenez le vaporisateur nasal à la verticale contre la lumière vive**; vous pourrez voir le liquide si le niveau est bas. Les flacons de 30 doses n'ont pas l'air d'être pleins lorsqu'on vous les remet.

**Comment amorcer le vaporisateur (c.-à-d. que faire avant de l'utiliser pour la première fois) :**
Vous devez amorcer le vaporisateur avant de l'utiliser pour la première fois. Cette étape contribue à la libération de la totalité de la dose chaque fois que vous prenez votre médicament :

1. Agitez bien le vaporisateur avant d'enlever le capuchon.

2. Tirez le capuchon vers le haut en pressant de chaque côté avec le pouce et l'index. Évitez d'appuyer sur le bouton déclencheur de jet pendant que vous enlevez le capuchon.

3. Tenez le vaporisateur en orientant l'embout nasal vers le haut et loin de vous. Appuyez fermement sur le bouton situé sur le côté en prenant soin de l'enfoncer complètement afin de libérer une vaporisation par l'embout nasal. Si vous avez de la difficulté à appuyer sur le bouton avec votre pouce, vous pouvez utiliser les deux mains. Appuyez puis relâchez-le 6 fois ou jusqu'à ce qu'un jet fin sorte de l'embout nasal. AVAMYS® est maintenant prêt à être utilisé.

4. N'oubliez pas d'amorcer le vaporisateur quand :
   - vous utilisez un nouveau flacon pour la première fois.
   - vous ne l'avez pas utilisé durant 30 jours ou plus.
   - le capuchon n'a pas été replacé sur le flacon durant 5 jours ou plus.

5. Si vous échappez le vaporisateur, assurez-vous qu'il est en bon état, puis amorcez-le de nouveau. Ne l'utilisez pas s'il est endommagé ou s'il libère autre chose qu'un fin brouillard (p. ex., un jet de liquide) ou si vous ressentez de l'inconfort en l'utilisant. Consultez votre pharmacien.

**Mode d'emploi d'AVAMYS®**
Suivez les instructions ci-dessous. Si vous avez des questions, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Agitez bien le flacon avant chaque utilisation.**

AVAMYS® est présenté sous la forme d'un vaporisateur nasal facile à utiliser. Avant de prendre une dose d'AVAMYS®, mouchez-vous doucement pour dégager vos narines. Puis, suivez les trois étapes faciles de son mode d'emploi : Placer, Appuyer, Répéter.

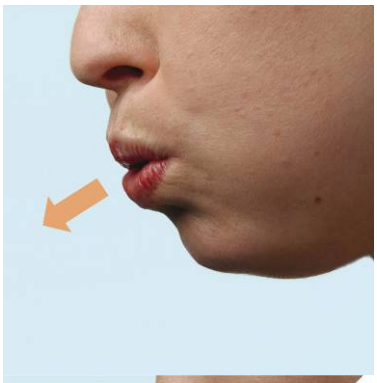
1. **Placer**
Inclinez légèrement la tête vers l'avant. Tenez le vaporisateur à la verticale. **Placez** l'embout dans une de vos narines.

Pointez l'extrémité de l'embout vers le côté extérieur de votre narine. Cette position aide le médicament à se rendre au bon endroit dans votre nez.

2. **Appuyer**
**Appuyez** fermement sur le bouton 1 fois pour vaporiser le médicament dans votre nez pendant que vous inspirez par le nez.

**Faites attention de ne pas vaporiser le médicament dans vos yeux.** Si vous recevez du médicament dans les yeux, rincez-les bien avec de l'eau.

Retirez l'embout de votre narine. Expirez par la bouche.



3. **Répéter**
Répétez les étapes 1 et 2 **pour l'autre narine**.

Suivez les directives de votre médecin concernant le nombre de vaporisations nécessaires dans chaque narine.

Replacez le capuchon sur le vaporisateur une fois que vous avez fini de prendre votre dose du médicament.

**<u>Nettoyage du vaporisateur</u>**

1. Après chaque usage, essuyez l'embout nasal avec un mouchoir en papier propre et sec. En cas d'obstruction, ne tentez <u>jamais</u> de nettoyer l'embout nasal avec une épingle ou tout autre objet pointu, car cela pourrait endommager le mécanisme de vaporisation. Si le vaporisateur ne fonctionne plus, consultez votre pharmacien.

2. Une fois par semaine, nettoyez l'intérieur du capuchon avec un mouchoir en papier propre et sec. Cela empêchera l'obstruction de l'embout nasal.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

- saignements de nez, ulcères du nez; douleur, sensation de brûlure, irritation ou sécheresse à l'intérieur du nez;
- mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures, fièvre, bronchite, toux, congestion nasale;
- maux de tête;
- nausées;
- mal de dos;
- étourdissements;
- essoufflement;
- battements cardiaques rapides.

Les effets secondaires pouvant survenir durant l'emploi de corticostéroïdes en vaporisateur nasal sont les suivants :

- Ralentissement de la cicatrisation des plaies. Si vous avez une lésion de la muqueuse du nez, si vous avez subi une chirurgie du nez ou une blessure au nez, n'utilisez pas AVAMYS® avant que votre nez soit guéri.
- Aggravation des symptômes d'infection comme la tuberculose, une infection fongique, bactérienne ou parasitaire ou l'herpès oculaire.
- Ralentissement de la croissance survenu chez des enfants (de 5 à 9 ans) qui prenaient AVAMYS®. Un ralentissement de la croissance chez les adolescents (12 à 17 ans) est possible avec l'emploi de corticostéroïdes en vaporisateur nasal. Si vous appartenez à ces groupes d'âge, votre médecin doit surveiller régulièrement votre croissance.

Si vous êtes fortement incommodé par l'un ou l'autre de ces effets secondaires, informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence |
|---|---|---|---|---|
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| **Rare** | **Réactions allergiques :** éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | ✓ |
| | Infection fongique touchant le nez | | ✓ | |
| **Très rare** | **Diminution de la fonction surrénalienne :** fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, baisse de la tension artérielle | | ✓ | |
| | Ralentissement de la croissance des enfants et des adolescents | | ✓ | |
| | **Hyperglycémie** (élévation du taux de sucre dans le sang) : soif excessive, mictions fréquentes, peau sèche, vision floue et fatigue | | ✓ | |
| | **Hypertension :** maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements | | ✓ | |
| | **Perforation de la cloison nasale :** petits trous dans la paroi séparant les deux narines | | ✓ | |

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence |
|---|---|---|---|---|
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| **Incon-nu** | **Syndrome de Cushing :** gain de poids rapide localisé surtout autour de la taille et au visage; visage en forme de lune, transpiration excessive, amincissement de la peau avec tendance aux ecchymoses et à la sécheresse, faiblesse musculaire et osseuse | | ✓ | |
| | **Glaucome :** augmentation de la pression dans l'œil, douleur oculaire | | | ✓ |
| | **Cataracte :** opacité du cristallin, vision floue et/ou douleur oculaire | | ✓ | |

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si* AVAMYS® *cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

**Rangez AVAMYS® dans un endroit sûr auquel les enfants n'ont pas accès. Votre médicament peut être dangereux pour eux.**

Conservez le vaporisateur à une température se situant entre 4 et 30 °C, en position verticale, avec son capuchon bien en place. Ne le mettez pas au réfrigérateur ni au congélateur.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

- **en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
  - **en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou**
  - **en l'envoyant au Programme Canada Vigilance**
    **Santé Canada**
    **Indice de l'adresse : 0701E**
    **Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.**

***REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.gsk.ca ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 31 août 2015

©2015 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
AVAMYS est une marque déposée de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.